السرطان والفيروسات

دكتور
رضا محمد طه



الطبعة الأولى 2018

مكتبة جزيرة الورد

اسـم الكتاب : **السرطان والفيروسات**

المـــــؤلف : د. رضا محمد طه

رقـم الإيداع : 3256/ 2018

الترقيم الدولي : 978-977-8565-32-6



مكتبة جزيرة الورد

القاهرة : ٤ ميـدان حليـم خلـف بنـك فيصـل

ش ٢٦ يوليو من ميدان الأوبرا ت : ٠١٠٠٠٠٤٠٤٦ ـ ٢٧٨٧٧٥٧٤

Tokoboko_5@yahoo.com

مقدمة

نظراً لقسوة مرض السرطان وصعوبة علاجه تم وصفه بالخبيث، ويُعد مرض السرطان أحد أهم أسباب الوفاة-يحتل الثاني في الترتيب-علي مستوي العالم، فقط وفي عام 2015 بلغت نسبة الوفاة تسعة ملايين جراء هذا المرض اللعين وذلك حسب ما نشرته منظمة الصحة العالمية WHO، هذا وحسب الإحصائيات التي قامت بإعدادها المنظمة، فإن أكثر من 575 ألف حالة وفاة بسبب السرطان، وأكثر من واحد ونصف مليون يتم تشخيصهم بالسرطان سنويا في الولايات المتحدة الأمريكية، تكلفها 263.8 بليون دولار علي العلاج وخسارة في الإنتاج، هذا إضافة إلي أن أعداد الوفيات آخذة في الزيادة، لذا فمن المتوقع أن تزيد حالات الإصابة في العشرين سنة القادمة بنسبة 70%، وذلك نظراً للمتغيرات البيئية والمعيشية للناس وكذلك زيادة محفزات السرطان التي يتعرض لها الإنسان نتيجة لزيادة الملوثات وغيرها، وبالرغم من وجود وسائل علاجية كثيرة لمرض السرطان، إلا أن أغلبها علي درجة أو أخري

من السُمية علي الإنسان، كما أن بعضها قد تصاحبه أعراض جانبية خطيرة، وبعضها ضعيف التأثير في إستئصال المرض خاصة الحالات العنيفة منه، والتي ترتد مرة ثانية حتي بعد جرعات العلاج، نظراً لوجود الخلايا الأم للسرطان والشبيهة بالخلايا الجذعي والتي يمثل موتها نهاية أكيدة ولا عودة فيها للسرطان ثانية.

يتناول الكتاب أيضاً حقيقة مرض السرطان، والنظريات التي تفسر نشأته، وأسبابه وكذلك مسبباته المختلفة من المسرطنات وغيرها مما يواجه الإنسان في حياته منها سلوكيات خاطئة، أو من خلال الوراثة، وآلية حدوثه، كما يعطي الكتاب نبذة عن الأغذية المسببة للسرطان، وكذلك الأغذية التي تقي من السرطان . هذا ويستعرض الكتاب طرق التشخيص المختلفة للسرطان والحديثة منها، وكذلك العلاجات التلقليدية وما يصاحبها من أعراض جانبية ضارة بالإنسان، وكذلك طرق الوقاية من الإصابة بالسرطان، وكذلك التوصيات التي نصحت بها الهيئات المتخصصة في تناول بعض الأغذية أو تجنب أغذية أخري كإجراء وقائي من حدوث السرطان، هذا إضافة إلي أن الكتاب يستعرض أحدث الإستراتيجيات التي تناولها الباحثون خلال هذا العام 2017، منها استخدام النانوتكنولوجي في ذلك، كذلك يتناول الكتاب بعض التطبيقات الحديثة الناجحة في علاج بعض السرطانات المختلفة التي تصيب الإنسان، كما يتناول الكتاب أحدث الدراسات والأبحاث في علاج السرطان بأنواع العلاجات المختلفة، منها العلاج الكيميائي والعلاج الهرموني والعلاج الإشعاعي، هذا ويتطرق أيضاً للعلاجات الحديثة والتي تدخل فيها الهندسة الوراثية والتعديل الجيني والتي تسمي العلاج الجيني، هذا إضافة إلي طرق علاجية مختلفة تستأصل جذور السرطان، حتي لا يعود مرة أخري بعد العلاج، علماً بأن الأبحاث الحديثة والمذكورة سواء التي تختص بتشخيص أوعلاج السرطان قد تمثل حافزاً ونقطة انطلاق للباحثين من الشباب العرب ليضيفوا أو يبتكروا المزيد منها.

يتناول أيضاً الكتاب أيضاً مقدمة وفكرة عن الفيروسات عموماً وخصائصها، وهل هي كائنات حية أم غير حية؟ ووضعها التصنيفي، كما يتناول الكتاب علاقة الفيروسات بالتطور وكذلك العلاقة المعقدة لها مع الإنسان وكذلك والهدف من دراسة الفيروسات عموماً، وكذلك توصيف مفصل لها وطرق تضاعفها كما يتناول الكتاب طرق تثبيط وقتل الفيروسات ومن ضمنها مضادات الفيروسات واحدث أنواعها، الفيروسات التي تسبب السرطان بحيث شرح الكتاب كل فيروس علي حده، من خصائصه والأمراض التي يسببها بالإضافة لنوع السرطان الذي ينجم عن الإصابة به، كما يتناول الكتاب اللقاحات المتاحة للفيروس وكيفية مقاومته بكافة السبل، وكذلك أنواع الأجسام المضادة وبالأخص وحيدة النسيلة «مونوكلونال»، ودورها في علاج السرطان وامراض اخري، هذا ويتناول الكتاب علاج السرطان باستخدام الفيروسات المعدلة وراثياً (الفيروسات الصديقة)، هذا ويتناول الكتاب فصل عن العلاج الجيني ودور الفيروسات كنواقل للجينات. أيضاً يوجد فصل عن مضادات الفيروسات، وتقييم دورها في علاج الفيروسات، كما تم تزويد معظم الموضوعات بصور وأشكال موضحة لتسهيل فهم الموضوع. كما يشتمل الكتاب علي أحدث المراجع التي إعتمد عليها المؤلف في تناول موضوعات الكتاب المختلفة.

الفصل الأول: مقدمة عن السرطان وأسبابه

يُعد مرض السرطان أحد اهم أسباب الوفاة-رقم إثنين-علي مستوي العالم، فقط وفي العام 2015 بلغت نسبة الوفاة تسعة ملايين جراء هذا المرض الخطير وذلك حسب ما نشرته منظمة الصحة العالمية WHO، هذا إضافة إلي أن أعدا الوفيات آخذة في الزيادة، ونظراً للمتغيرات البيئية والمعيشية للناس وكذلك زيادة محفزات السرطان التي يتعرض لها الإنسان نتيجة لزيادة الملوثات في حياتنا وغيرها، لذا فمن المتوقع أن تزيد حالات الإصابة في العشرون سنة القادمة بنسبة 70%، وبالرغم من وجود وسائل علاجية كثيرة لمرض السرطان، إلا أن أغلبها علي درجة أو اخري من السُمية علي الإنسان، كما أن بعضها قد تصاحبه أعراض جانبية خطيرة، وبعضها ضعيف التأثير في إستئصال المرض خاصة الحالات العنيفة منه، والتي ترتد مرة ثانية حتي بعد جرعات العلاج، نظراً لوجود جذورالخلايا السرطانية وهي خلايا شبيهة بالخلايا الجذعية وتسمي cancer stem-like cells CSCs»، والتي يمثل موتها نهاية أكيدة وقطع دابره، ولا عودة فيها للسرطان ثانية.

ما هو السرطان؟

السرطان مرض جيني، وكلمة سرطان cancer، ماخوذة من الكلمة اللاتينية Karikinos والتي تعنيCrab وهو حيوان «سرطان البحر»، ولأن السرطان يشبه ذلك الحيوان في تشعبة وتفرعه لذا ومن أجل ذلك أطلق عليه جالينوس (130-200 ق.م) إسم «سرطان»، ومن هنا جاءت التسمية بالسرطان، والعلم الذي يهتم بدراسة السرطان يُسمي «أونكولوجي »Oncology، وكلمة oncology مشتقة من كلمة onkos والتي تعني «ورم»باليونانية.

يمكن للسرطان أن يبدأ من أي مكان في جسم الإنسان، ومن ثم يبدأ هناك حيث تنمو خلاياه بصورة غير محكمة، وبلا توقف أو تحكم في إنقسامها، وتتحول لتصبح خارج السيطرة ومختلفة ومنفصلة عن الخلايا العادية، حيث يحيط النمو الغير عادي للخلايا نفسه بكبسولة من خلايا النسيج الضام connective tissue، وفي تلك الحالة يسمي «حميد benign»، وفي حالة ما إذا إستمرت الخلايا في الإنقسام السريع والإزدياد، فإنها بذلك تحطم تلك الكبسولة، ومنها تبدأ الخلايا السرطانية في الإنتشار، وفي تلك الحالة يسمي «خبيث malignant»، مما يجعل الجسم في تلك الحالة من الصعوبة ان تستمر نشاطاته بصورة طبيعية مقارنة بالخلايا العادية، ولكي ندرك مدي سرعة إنتشار الخلايا السرطانية، لتصل إلي حوالي مائة ضعف كل ثلاثة أيام، لو إفترضنا مثلاً أن خلية سرطانية واحدة إنقسمت وإستمرت في إنقسامها السرطاني، لوصل العدد إلي مليون خلية بعد عشرون إنقساماً، ومن ثم فإن المليون خلية تلك لو إنقسموا عشرون مرة لوصل العدد إلي تريليون، وهكذا،طالما توفر لها الغذاء، أي أنه يمكن خلال شهر أن يصل الورم السرطاني-من خلية واحدة-لوزن رطل، لكنه في الحقيقة فإن تكون الأورام السرطانية لا تحدث بمثل تلك السرعة وذلك يعود لتداخل بعض العوامل التي تحد من النمو السريع والزيادة في حجم الأورام السرطانية، ولما كانت الخلايا الطبيعية، تنمو وتنقسم ومن ثم تموت بطريقة منتظمة، في المقابل، فإن الخلايا السرطانية، تعيش فترة أطول من مثيلاتها في الخلايا الطبيعية.

وكلما تقدم السرطان في العمر، زاد في شدته وقوته الإمراضية، أيضاً كلما إزداد تشابكاً بالعضلات والأوعية الدموية-الاوردة والشرايين-التي تغذي الخلايا، فإنه يكون في أسوأ حالاته، ومن ثم زادت صعوبة علاجه، حيث حساسية تلك الأماكن الشديدة للجراحة، وما يصاحبها من تدمير للأنسجة الحيوية في جسم المريض.

بعض المعلومات الأساسية عن السرطان:

السرطان ليس نوع مرضي واحد، وإنما يوجد منه العديد من الأنواع (أكثر من 100 نوع) وذلك طبقاً لنوع الخلية التي نشأ فيها، فمثلاً يبدأ السرطان في خلايا الرئة أو الثدي أو القولون او حتي الدم، ومن ثم يختلف في طريقة نموه وإنتشاره في تلك الأنواع بصور مختلفة عن بعضها البعض، وسوف نستعرض بعض تلك المعلومات والتي منها:

1-أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان:

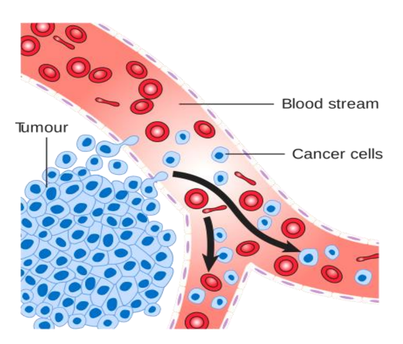
يوجد نحو أكثر من 200 نوع من السرطانات الفردية، واكثرها شيوعاً في الإنسان هي:

سرطان الشرج، سرطان المثانة، سرطان العظام، سرطان الثدي، سرطان عنق الرحم، سرطان القولون، سرطان المستقيم، سرطان بطانة الرحم، سرطان الكلي، سرطان الدم، سرطان الكبد، سرطان الغدد الليمفاوية (ليمفوما)، سرطان المبيض، سرطان البنكرياس، سرطان البروستاتا، سرطان المعدة، سرطان الخصية، سرطان الغدة الدرقية، سرطان الفرج وغيرها. هذا ويرتبط الشق الأول **prefix** من إسم السرطان بنوع الخلايا التي يبدأ فيها السرطان، بينما ينتهي الشق الأخير **suffix** بساركوما **sarcoma**-، كارسينوما - **carcinoma**، أو ينتهي فقط بأوما **oma**–، هذا وتعتبر الشق الأول في معظم أنواع السرطانات هي: أدينو **adeno** تعني غدة، وكوندريو **chondro**تعني غضروف، وإريثريو **erythro** تعني كرات الدم الحمراء، وهيم أنجيو **hemangio** تعني أوعية دموية، وهيباتو **hepato** تعني الكبد، وليبو**lipo** تعني دهني، وليمفو **lympho** تعني كرات الدم البيضاء، وميلانو **melano** تعني صبغيات الخلية، وميلو **myelo**تعني نخاع العظام، ومايو **myo** تعني عضلي، وأوستيو **osteo** تعني عظمي، ويورو **uro** تعني مثانة، وريتينو **retino** تعني عين، ونيورو **neuro** تعني مخ او عصبي.

2-كيف تختلف أنواع السرطانات عن بعضها؟

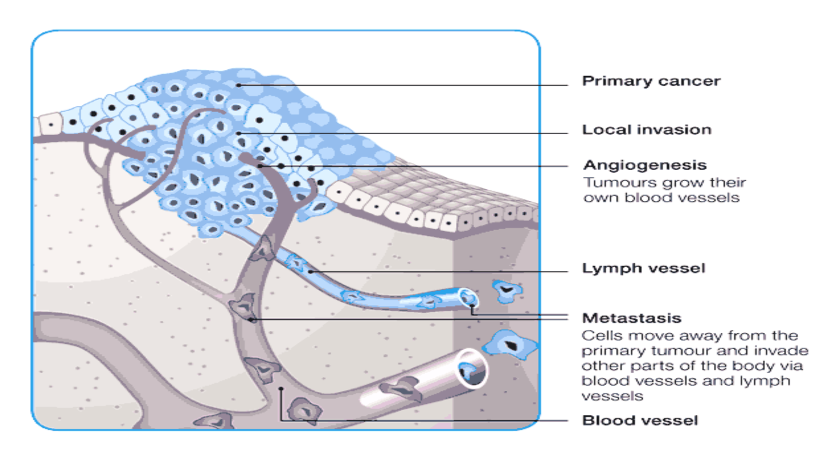
كل الخلايا في جسم الإنسان في بداياتها تنقسم وتتمايز **differentiate**، كي تعمل وتقوم بوظائف محددة كالخلايا العصبية أو خلايا العضلات وغيرها، ومن ثم تنقسم الخلايا حسب نظام ثابت، وبعد ذلك تموت وتتحطم ومن ثم يتم إستبدالها بخلايا جديدة. يبدأ السرطان عندما يكون إنقسام الخلايا بلا توقف أو تحكم مكونة خلايا جديدة باستمرار، مما يجعلها تزاحم الخلايا العادية، ومن ثم تخلق مشاكل للجسم في هذا المكان لا يمكن التغلب عليها، هذا وتفقد الخلايا السرطانية القدرة علي التمايز في بداية إنقساماتها لذا فهي تبقي في مرحلة الإنقسام المستمر، ولأن الخلايا السرطانية لا ترتبط ببعضها بقوة مثل التي بين الخلايا السليمة، لذا فهي سهلة الحركة المستمرة وكذلك الهجرة أو الإنتشار في أي إتجاه، بصورة غير منتظمة، وفوق الخلايا المجاورة مكونة طبقات عديدة أي ورماً سرطانياً

هذا بالإضافة إلي أن الخلايا السرطانية تقوم بإفراز إنزيمات تساعد علي هضم وتحطيم الحواجز البروتينية بينها وبين الأنسجة الأخري، خاصة جدر الأنسجة والأوعية الدموية وبذلك تصل إلي تيار الدم، ومنه إلي باقي الجسم، ينمو الورم، ومن ثم يتعارض مع الجهاز الهضمي، والجهاز العصبي، والجهاز الدوري(شكل 1).



شكل (1) يبين إنتشار الخلايا السرطانية خلال تيار الدم

تنتشر خلايا السرطان لأماكن أخري بالجسم، خلايا سرطان الرئة علي سبيل المثال، تنتقل وتنتشر لتصل للعظام ومن ثم تنمو فيها مسببة سرطان بالعظام، وعندما ينتشر السرطان من مكانه الذي نشأ فيه primary tumor فإنه في تلك الحالة يمكن تسميتهبالسرطان المنتشر أو «ميتاستاسيز metastasis»، ومع ذلك نسميه سرطان الرئة بالرغم من أنه سرطان بالعظام، لذا يرتبط إسم السرطان بمصدر أو مكان إنتشاره، ويطلق العلماء مصطلح «السرطانات الثانوية secondary tumors» علي الخلايا السرطانية التي هاجرت من مكانها الأصلي إلي مكان آخر بالجسم، علماً بأن فقط 10% من وفيات مرض السرطان نتيجة للسرطان الأبتدائي Primary tumors (شكل 2).



شكل (2) يبين انتشار خلايا السرطان من خلال الأوعية الدموية

3-الفروق الأساسية والخلايا بين الخلايا السرطانية السليمة:

تختلف الخلايا السرطانية عن نظيراتها العادية في ثلاث أوجه أساسية هما: الأول، أنها تنقسم بمعدل أسرع من الخلايا العادية، وثانياً أن الخلايا السرطانية ضعيفة الإلتصاق ببعضها، بما يعني سهولة إنفصالها عن بعضها، مقارنة بالخلايا السليمة ذات قوة التماسك الكبيرة، وأيضاً يسهل إنتشارها، إضافة إلي أنها وبعدما تخضع لما يسمي بعملية «التمايز أو التشكل **differentiation**، بمعني أنه يمكنها أن ترتد **revert** لحالتها الأولي في مراحل نشأتها، علي سبيل المثال خلايا الرئة المهدبة **ciliated bronchi**، تلك الخلايا عندما تتحول إلي خلايا سرطانية تفقد أهدابها، ومن ثم تصبح غير محددة الشكل، وتتميز بسرعة إنقسامها، كما لو انها في طورها الجنيني المبكر، كما أنها تفشل في أن تتلاصق مع بعضها، كما هو الحال في الخلايا العادية، لذا فهي تنمو وتتكثف مكونة ورم سرطاني، ويسهل إنتشارها لأجزاء أخري بالجسم، كما يصفها علماء من **Physical Science-Oncology** بالولايات المتحدة الأمريكية في تقرير نشروه في مجلة **Scientific Reports** في إبريل 2013، عن ان الخلايا السرطانية أكثر رشاقة **nimbler** وذكاء **agil** من الخلايا السليمة ، في مرورها بسهولة ونعومة عبر الثقوب أو الفتحات الدقيقة داخل الخلايا، ومن ثم تمثل قوة ضاغطة علي البيئة المحيطة بها.

ومن حيث طريقة تكوين وإنتشار السرطان، فإن بعض السرطانات تتكون وتنمو وتنتشر سريعاً، بعض الأنواع الأخري تتكون ببطا شديد، ومن ناحية العلاج، فتختلف السرطانات من حيث إستجابتها للعلاج، فبعض الأنواع يتم علاجها بصورة أفضل جراحياً، وبعض الأنواع الأخري، أفضل علاج لها هو استخدام الادوية ويسمي العلاج الكيميائي **chemotherapy**، وفي أحيان أخري أو بعض حالات السرطان يتم علاجها عن طريق استخدام إثنين أو أكثر من طرق العلاج السابقة للحصول علي أفضل النتائج.

ما الذي حدث بالخلايا المجاورة للسرطان؟

قضي العلماء عقود في دراسة طبيعة الخلايا السرطانية، لكن قليل هم الذي تطرقوا لدراسة وفحص النسيج المجاور للسرطان. لذلك قام براون وآخرون معه من المعهد القومي للصحة في مؤسسة نيويورك للخلايا الجذعية، بفحص خلايا الجلد المجاورة للنسيج السرطاني، وذلك من خلال استخدامهم تكنولوجيا التصوير الحي الجديد **new live-imaging technology**، وقد إكتشفوا من خلال الفحص، أن الخلايا المجاورة للسرطان تنتظر علي أهبة الإستعداد لمواجهة غزو خلايا السرطان، وتسلك من أجل ذلك مثل عسكري البوليس، ومن ثم تعمل باستمرار وفي ديناميكية علي تصحيح ما يصدر من إنحرافات أو أخطاء تسببها الخلايا التي تريد الغزو، وذلك من اجل التخلص من خطرالسرطان. إستخدم بروان تقنيات التصوير الحي لفحص خلايا الجلد السليمة، ومن خلال الفحص تبين أن الخلايا المجاورة تتخلص من الخلايا المتطفرة باستمرار، هذا وقد ركز الباحثون علي الخلايا الجذعية في بصيلة الشعرة بالجلد، والتي تنمو وتعيد إصلاح ما يتلف من طبقة الجلد الخارجية، وذلك باستخدامهم لنموذج الفأر الجيني، والتي يحتوي القليل من خلايا بصيلة الشعر الجذعية **hair-follicle stem cells (HFSCs)** بعد هندستها جينياً،

وذلك كي تعبر عن نموذج طفرة الجين الذي يشفر لبروتين بيتا كاتينين β-catenin وهـو البروتين المسئول عن نشاط وزيادة في نمو الخلايا في العديد من سرطانات النوع الثاني، ومـع تتبع الخلية عن طريق الميكروسكوب الفلورسيني، تمكن الباحثون مـن رؤيـة حيـة لسـلوك طفرة واحدة فيHFSCs في فأر التجربة. كما لاحظ براون وزملاءه أن الطفـرة الوحيـدة في HFSCs تخلق نمو شاذ في بصيلة الشعرة كالمتوقع، لكنهـا بـدلاً مـن تكـوين سرطـان، فإنهـا تتراجـع وتختفـي، حتـي مـع زيـادة عـدد ونـوع الخلايـا التـي تحمـل طفـرات في بـروتين-βcatenin، حيث تعبر مختلف الطفرات في جين Hras ، لزيادة النمو بطريقة أخـري، بعـد ذلك قام الباحثون بحرق بصيلة الشعر باستخدام الليـزر، وذلـك مـن أجـل اختبـار اسـتجابة الخلايا للتدمير الفيزيائي، حيث تبين أن الخلايا المجاورة للسرطان تستطيع في النهاية التخلص من الخلايا المتطفرة باستمرار ودون توقف. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature في الثاني من أغسطس 2017.

4-ما هي الأورام؟

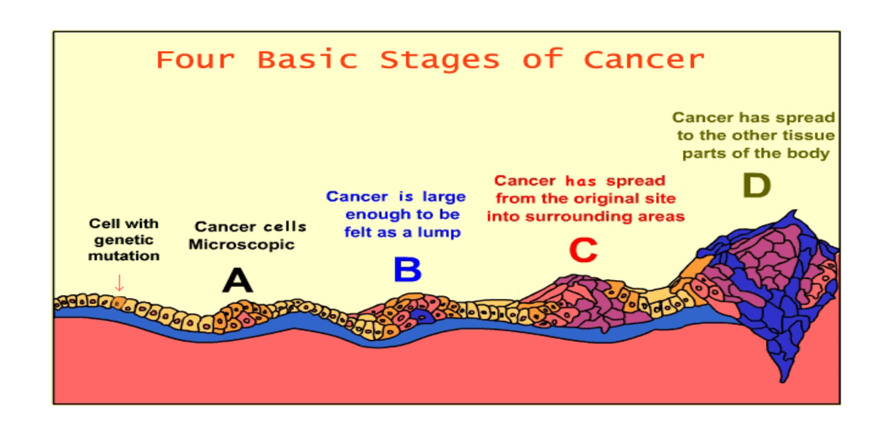
أغلب السرطانات تكون عبارة عن كُتلة lump تسمي «ورم tumor»، لكن ليست كـل الاورام عبارة عن كُتَل سرطانية، لذا بإمكان الطبيب للتأكد من ذلك عـن طريـق أخـذ عينـة منه ثم فحصها، فإذا تبين أن الورم ليس سرطاني سُمي «حميد benign» وذلك عندما يتمركز الورم في نقطة واحدة وينمو في حـدود، أمـا إذا تبـين ان الـورم سرطـاني سُـمي «ورم خبيـث malignant»، وذلك عندما يحدث شيئين هما:

أ-عندما تخطط وتقـود الخليـة السرطانية لغـزو الجسـم مسـتخدمة جهـاز الـدم او الجهاز الليمفاوي، مما يؤدي إلي تحطم النسيج السليم

ب-عندما تخططالخلية للإنقسام والنمـو، ومـن ثـم تخليـق أوعيـة دمويـة جديـدة لتغذية نفسها في عملية تسمي angiogenesis.

عندما ينجح الورم السرطاني في الإنتشار ويصل إلي اجزاء أخري بالجسم، وينمو فيها، ومن ثم يغزوها محطماً أنسجة أخري سليمة،يقال أنه سرطـان منتشرـ metastasized ، وتكون نتيجة ذلك سرطان من الخطورة بمكان، بحيث يصعب علاجه.

بعض أنواع السرطانات مثل سرطان الدم «لوكيمياleukemia» لا تكون ورمـاً، حيـث ينمو السرطان في خلايا الدم أو خلايا أخري بالجسم، ومن خلال الفحوصـات والتحاليـل، يمكن للطبيب المتخصص التأكد ما إذا ما كان السرطان من النـوع الـذي ينتشرـ وإلي أي مدي سوف ينتشر؟ن هذا بالإضافة إلي معرفة المرحلة التي فيها السرطان (مـن مرحلـة1-مرحلة4)، وذلك لتحديد نـوع العـلاج المناسـب، ولأن المرحلـة 1&2 هـما المراحـل الأقـل خطراً، بما يعني أن السرطان لم ينتشر بعد، أو إنتشر قليل جداً، بينما المرحلتين 3&4 تفيد إنتشار السرطان أكثر وأكثر، وتعد المرحلة 4 هي الأعلي والأكثر خطورة (شكل 3).



شكل (3) شكل مراحل الورم السرطاني

ويمكن تلخيص أنواع السرطانات والمعروفة بالنمو الشاذ neoplasm، و تصنيفها كما يلي:

أولاً من ناحية التكوين إلي:

1-أورام صلبة: مثل تلك الموجودة في أورام الثدي والقولون والبروستاتة والرئة.

2-سرطانات سائلة: مثل سرطان الدم والغدد الليمفاوية lymphoma، وسرطان الأنسجة carcinoma والتي لها صلة بتكوين الدم.

السرطانات التي تصيب الإنسان تم تصنيفها أيضاً إلي ثلاثة هي :

1-كارسينوما: ويمثل ذلك النوع حوالي 90% من حالات السرطان، وتنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الجلد أو الخلايا المبطنة لبعض الأعضاء الداخلية منها الرئة والمعدة والأمعاء، أو قد تنشأ من الخلايا في بعض الغدد مثل البروستاتا والثدي.

2-الساركوما: وذلك النوع نادر في الإنسان، وينشأ خلاياها الأصلية من الأنسجة الضامة مثل أنسجة العضلات والعظام.

3-الليوكيميا (الليمفوما): والتي تنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الدم والخلايا المناعية.

ثانياً من ناحية المنظور السريري أو الإكلينيكي يمكن تصنيف الأورام إلي:

1-أورام حميدة benign، والتي عند تكونها تكون مغلقة closed، وكذلك بطيئة في نموها وغير ضارة.

2-أورام خبيثة malignant، والتي عند تكونها تبدأ في الإنتشار invasive، ومن ثم فهي مميتة.

وحسب الإحصائيات الطبية، فإن 90% من حالات السرطان الإكلينيكية هي سرطانات أنسجة carcinoma، وسرطانات غدية adenocarcinomas، أي التي تنشأ من الأنسجة الطلائية epithelial tissues، وتلك الانسجة هي التي تغطي الأسطح الخارجية من الجسم، أما باقي حالات السرطان أي العشرة بالمائة المتبقية (10%) فهي أورام النسيج الضام connective tissue، مثل النسيج العصبي والعضلات.

وقد يؤدي تكوين السرطان في مراحله الأولي من تشكل الورم، إلي تقهقر regression، أو كمون dormancy، أو قد يستمر نموه، حتي تكوين ورم كامل، ومن ثم يؤدي إلي موت المريض في النهاية. بإختصار وكما يقول الباحثون، فإن تقدم مرض السرطان والموت ليسا بالضرورة النتيجة الحتمية للسرطانات التي تم تشخيصها إكلينيكياً وباثولوجياً.

ثالثاً : يمكن تصنيف السرطانات وفقاً لأسبابها المباشرة إلي:

1-سرطانات تنتقل بالوراثة: وتلك التي تحمل الطفرة نفسها في جميع خلايا الكائن الحي كنتيجة لما يُسمي «أخطاء النمو الموروثة»، وتلك الأنواع السرطانية قليلة فنسبة حدوثها أقل من 2% من جميع حالات السرطان السريرية أو الإكلينيكية، من أمثلتها سرطانات في خلايا الشبكية «بلاستوما الشبكيةretinoblastomas، والتي ترتبط بطفرات في الجين Rb، مثال آخر وهوسرطان الثدي breast cancer، وسرطان المبيض وكلاهما يرتبطان بطفرات في الجين«بي آر سي-1 أو بركاBRCA11» والجين «بي آر سي-2 أو بركاBRCA22»، وأخيراً سرطان القولون العائلي.

2-السرطانات المتفرقة Sporadic: تمثل تلك السرطانات أكثر من 98% من جميع أنواع السرطانات السريرية أوالإكلينيكية، وهي بدورها تنقسم لنوعين فرعيين هما:

أ-تلك الناجمة جراء التعرض للمواد المسرطنة، سواء قبل الولادة، حيث يتكون السرطان في الأجنة الطبيعية قبل أن يتم الجنين ثمانية أسابيع embryo، او بعد ثمانية أسابيع fetus عندما تتعرض الأمهات أثناء الحمل لعوامل بيئية عديدة ومتنوعة مما يجعلها تتأثر بتلك العوامل أثناء تشكل الأعضاء في الأجنة، من امثلة تلك السرطانات، سرطان الثدي، وسرطان الخلايا الشفافة في المهبل، واللذان يتكونان نتيجة تعرض الأمهات لهرمون الإستروجين الصناعي وهو ثنائي ستيلبوستيرول diethylstilbesterol، حيث أن هرمون الإستروجين من خصائصه تنبية الخلايا وتحفزيها علي الإنقسام، وهو في الحالة الطبيعية يفرزه المبيض أثناء دورة الحيض لتنبيه الخلايا المبطنة للرحم كي تنقسم.

ب-السرطان الذي يتكون في مبكراً في الدم خلال المرحلة الأولي في الطفولة.

عموما أكثر أماكن حدوث السرطان في الرجال، هي الرئة، يليها البروستاتا، والقولون، والمستقيم، والمعدة، والكبد.

أما بالنسبة للمرأة، فإن أكثر الأماكن التي تصاب بالسرطان فيها، هي الثدي، القولون، المستقيم، والرئة، وعنق الرحم، والمعدة.

الفصل الثاني :تفسير حدوث السرطان

العديد من التفسيرات المتنوعة والتي تهتم بما يحدث بالخلية علي المستوي الجزيئي حتي تتحول إلي خلية سرطانية، أهم تلك التفسيرات هي أن الخلية تحتوي علي أربعة أنواع من الجينات والتي هي الجينات المفتاحkey genes، وكذلك تعتبرالمسئولة عن عملية إنقسام الخلية، تلك الجينات هي كما يلي:

1-جينات السرطان «إنكوجين Oncogenes» وهي التي تعطي الأمر للخلية وتدفعها للإنقسام.

2-الجينات الكابحة-المثبطة- للسرطان tumor suppressor genes، وهي توجه الخلية وتتحكم كذلك في التوقيت الذي تتوقف فيه الخلية عن الإنقسام.

3-الجينات الإنتحارية suicide genes، وهي التي تتحكم في الموت المبرمج للخلية apoptosis، ومن ثم تجعل الخلية تقتل نفسها إذا ما حدث شيء خطأ بها ويخشي أن يمتد للخلايا المجاورة، أو عندما تسبب ضرر علي الخلايا الأخري، مما يجعلها تنتحر الخلية حماية للخلايا الأخري.

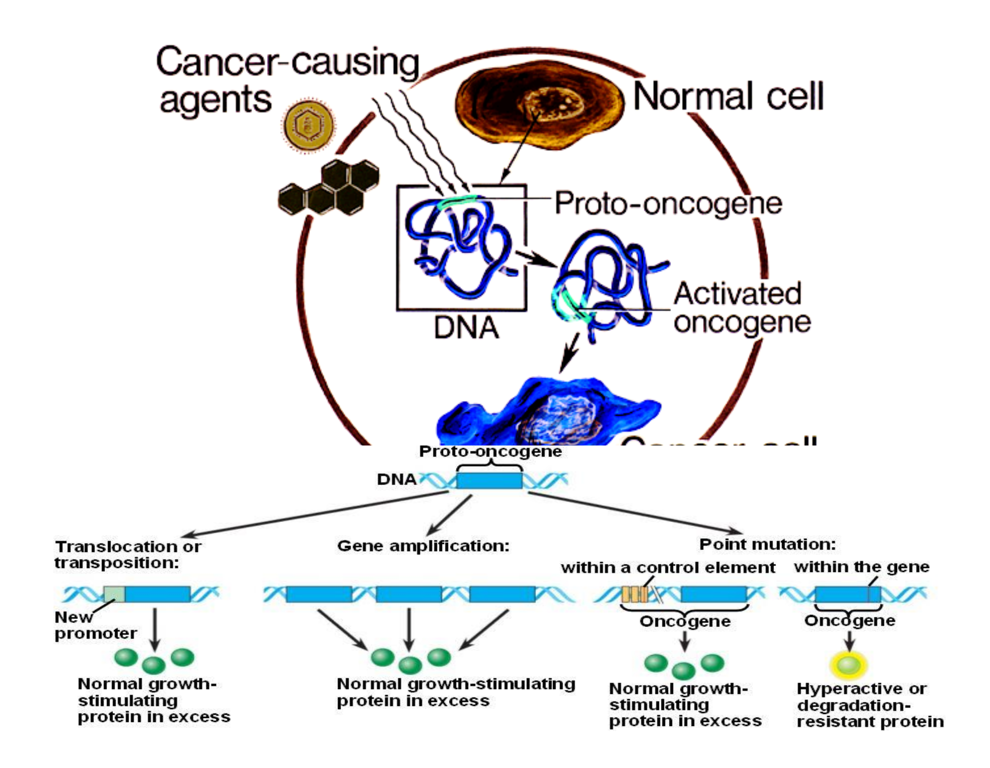
4-جينات إصلاح ما يفسد أو يتلف من DNA وتسمي «جينات الإصلاح DNA-repair genes»

يحدث السرطان أو تحول الخلايا إلي سرطانية، عندما تفشل جينات اللإصلاح بالخلية، أو تكون غير قادرة علي إصلاح ما فسد أو تلف في DNA، أوتكون أيضاً غير قادرة علي تفعيل الإنتحار الذاتي، وكذلك يحث السرطان عندما يتم عرقلة او تعطيل عمل الجينات المثبطة للسرطان ومن ثم تنشط الإنكوجينات وتعمل.

أولاً: جينات السرطان «أنكوجينات» Oncogenes:

يعتقد العلماء أن جينات السرطان oncogenes، ضرورية لحدوث السرطان، يوجد العديد من تلك الجينات السرطانية والتي تلعب دور هام في حدوث العديد من السرطانات المختلفة، وأغلبها موجودة طبيعياً في الخلايا العادية-السليمة-في صورة جينات أولية للسرطان أو المسرطنات الأولية «بروتوأنكوجين proto-oncogenes، وهي عبارة عن نسخ versions، حميدة من جينات السرطان، لها أهمية وكذلك ضرورة لنمو الخلايا ومن ثم سلامة الجسم، فإذا حدث وتعرضت الخلايا لحدوث طفرات والتي تحدث طبيعاً طوال الوقت، لكن معدل حدوثها بتلك الطريقة الطبيعية ضئيل للغاية، لكن قد يحدث تسريع في معدل تلك الطفرات عن طريق التعرض للإشعاع، أو عن طريق بعض الكيماويات، حيث يحدثا تحطيم في DNA، أو عن طريق الإصابة ببعض الفيروسات التي تسبب سرطان. تتحول تلك الجينات الأولية للسرطان إلي جينات سرطانية أو المسرطنات oncogenes. تستمد العديد من جينات السرطان «إنكوجينات» الشق الأول من إسمها من حروف، مثلاً يوجد جين ميك «c-Myc» وهو جين خلوي، أما جين راس«v-Ras» فهو نسخة فيروسية للجين Ras، أيضاً جين «H-ras» فهو جين بشري حتي يمكن تمييزه عن مثيلاته الموجودة في الأنواع الأخري غير الإنسان.

تلعب جينات السرطان «أنكوجينات» دوراً هاماً في مجال البيوتكنولوجي، وذلك لما يسببه مرض السرطان من تأثير كبير في عدد الوفيات الكبير من البشر في كافة أنحاء العالم وعلي كل المستويات المعيشية سنويا، سواء في البلدان الغنية والمتقدمة أو الفقيرة المتخلفة (شكل 4).



شكل (4) يوضح الجينات الأولية للسرطان ومراحل تطورها

بعض العلماء وصفت الجينات المسرطنة والجينات الكابحة للسرطان بأجزاء في السيارة، والتي تماثل الجينات المسرطنة منها دواسة البنزين، بحيث إذا حدث بتلك الجينات طفرة، فإنها تماثل الضغط المستمر علي الدواسة، ولأقصي حد، ومن ثم ترسل للخلايا إشارات كي تستمر في الإنقسام والنمو، ودون توقف، في المقابل فإن الجينات الكابحة للسرطان، تماثل الفرامل، حيث تعمل علي الحد من نمو الخلايا المستمر، وإذا حدث بتلك الجينات الكابحة للسرطان طفرة، فإنها كما لو أن الفرامل تعطلت-سابت- ومن ثم تستمر الخلايا في الإنقسام والنمو دون توقف،مكونة ورماً سرطانياً.

أهم أنواع جينات السرطان:

1-إرب «erb» =تشفر لعائلة من البروتينات، منها «erbB2» وتسمي أيضاً «NEU»، وهي مرتبطة بسرطان الثدي.

2-ميك «Myc» وهو يشفر لبروتين يوجد في نواة الخلية، ويعتبر من أوائل الجينات التي تم التعرف عليها، و الفأر الذي وجد أنه يحمل هذا الجين يسمي بالفأر العبرجيني transgenic mouth، وكان أول نموذج لمرض عبر جيني transgenic disease.

3-فوس «Fos»: وهو يشفر لبروتين نووي

4-راس «Ras»: وهو يشفر لبروتين موجود في غشاء الخلية، ويرتبط بسلسلة-شلال cascade، من بروتين الكايناز kinase، وتلك عبارة عن سلسلة من الإنزيمات، عندما يبدأ الإنزيم الأول عمله يقوم سريعاً بتحفيز الإنزيم الثاني، والثاني بدوره يحفز الثالث، وهكذا، تلك الإنزيمات تقوم بتنظيم regulates العديد من وظائف الخلية في نموها وكذلك عند تشكلها وتمايزها differentiation.

دراسة عن استخدام جين «ميك Myc» في علاج السرطان:

باحثون من جامعة Wurzburg بألمانيا، ومن جامعة هلسنكي في فنلندا، إفترضوا في دراسة موسعة علي جين السرطان «ميك Myc» يمكنه أن يدفع-يأمرها-الخلية علي أن تنتحر suicide، وذلك عن طريق تنشيط أو تفعيل عمل الجينات التي تدعم بقاء الخلية، ذلك الإكتشاف-كما يقول الباحثون-سوف يعطي او يمنح فرصة جديدة لإكتشاف علاجات جديدة من شانها أن تكون قادرة علي أن تتحكم في switch وتحويل جين Mycمن جين يدفع لحدوث سرطان بالخلايا إلي جين يدفع الخلايا السرطانية علي الإنتحار، من خلال عملية تسمي الموت المبرمج commanding apoptosis، المعروف أن جينMyc يتحكم في الخلايا عن طريق أنه يقود التعبير الجيني في كل عشرة جينات بنواة الخلية السرطانية.

في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون أن جينMyc يحرك الجينات القاتلة، الأمر الذي يعتبره فريق بمثابة الإقتراب من إقتلاع أصل المشكلة في السرطان، فقد إفترضوا أن جين Myc يمكنه جعل خلايا السرطان أكثر عرضة للموت، عن طريق قيامه بقمع repression الجينات الهامة لبقاء الخلية حية، وحيث أن جينMyc يشغل أماكن التحكم للآلاف من الجينات بالجينوم، تلك الجينات تعمل معاً في منظومة وتوافق مع الجينات الغالقة لها وهي جين Max، وجين Miz-1، والتي تقوم بغلق turn off، أو تفتح turn on الجينات التي تنتج mRNA، ومن ثم البروتينات الجديدة، تلك البروتينات هي التي تتولي توفير طاقة أيض الخلية وكذلك برنامج إنقسامها، وأيضاً توجيه الأمر للخلية للموت الذاتي، إذا ما إحتاج الامر لذلك.

ولما كان مستوي جينMyc ومصدر قوته أصبح كبيراً في السرطان، لذلك فإن الخلايا تبدأ في الإنقسام بشكل أكثر توسعاً، وترفض الموت، مما يؤدي إلي النمو السريع للأورام السرطانية، لذلك إختبر فريق البحث نسخة تجريبية من جينMyc ، والتي تشترك مع جين Max، لكنها قاومت العمل-إمتنعت-مع جين Miz-1، الامر الذي جعل فريق البحث يستخدم حزمة من جزيئات وهي RNAi molecules، تعمل علي شد وربط الجينات محل الإهتمام، وذلك لغلقها، حيث توصل الباحثون إلي منفذ أو طريق لبروتين نووي وبروتين يتحكم في الجين يسمي SFR، ومن ثم يمكن توجيه جينMyc في جعله يتحكم أكثر في غلق turn off بأكثر منه فتح turn on الجينات، وذلك يعتبر المفتاح للتحكم في موت الخلية، ذلك الإكتشاف الجديد، يفترض ظهور أدوية في المستقبل تتحكم في نشاط جينات البقاء أو الحياة بالخلية، مما سوف يحفز النشاط القاتل لجينMyc في خلايا الورم السرطانية ، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة EMBO، في إبريل 2015.

جينات مسئولة عن بقاء سرطان البنكرياس:

في دراسة جديدة في مركز الطب بمعهد ويلموت للسرطان بجامعة روشستر، قام خلالها العلماء بدراسة علاقة بعض الجينات باستمرار وبقاء سرطان البنكرياس الخطير والمميت، حيث تم إستخلاص «دي إن إيه DNA» من أنسجة لأورام مرضي سرطان البنكرياس، والقريبة من الأنسجة السليمة، ثم التعرف علي التتابع النيوكليوتيدي، وتتبع ذلك في الجيل القادم من الخلايا السرطانية، من تلك العينات، وقد ركز الباحثون في تلك الدراسة والتحليل علي نشاط جينات أربعة هي: KRAS. CDKN2A. SMAD4 and TP53، وقد أوضحت نتائج التحليل، أن المرضي الذين حدث عندهم تغيير جيني-تبديل-لثلاثة او أربعة مرات، ساءت حالتهم المرضية، ولم ينج من الموت أحد منهم، مقارنة بالمرضي الذين حدث لديهم تغيير واحد أو الأخرين الذين حث فيهم إثنين فقط، بما يعكس ضرورة دراسة اوسع للحصول علي معلومات جزيئية تشرح حالة والتغيير الجزيئي والجيني لكل حالة مرضية، لأنه سوف تساعد في إكتشاف علاجات فعالة لهذا المرض الخطير، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة JAMA Oncology، 2 نوفمبر 2017.

دراسة جديدة تتعلق بجين راس RAS:

في دراسة جديدة رأس فريق البحث فيها «زان ياو Zhan Yao» ونشرت نتائجها في مجلة Nature، علي شبكة المعلومات في الثاني من أغسطس 2017. تلك الدراسة تفيد بأنه يوجد ما يقرب من 200 أليلات لطفرات جين BRAF موجودة في الأورام السرطانية التي تصيب الإنسان، يتسبب نشاط تلك الطفرات في جين BRAF عن حدوث تثبيط في التغذية الإرتجاعية لجين راس RAS المرتبط بGTP (GTP-bound RAS)، والمعروف أن جين راس يعمل مستقلاً، سواء في صورته وحيدة monomers فئة class1، أو ثنائية dimers (class2)، وفي هذا البحث، تم تحديد فئة ثالثة class3، من طفرات جين BRAF، تلك الفئة يوجد بها تعوق –نقص-لإنزيم الكايناز، ومن ثم فإن تلك الطفرات حساسة للتغذية الإسترجاعية التوسطية في ERK، كما أن الإشارات التي تنشطها لا تعتمد علي جين راس RAS.

كما ترتبط الطفرات بصورة كبيرة بمعقد RAS-GTP، مقارنة بجينBRAF العادي ، ومن ثم فإنه إرتباطه بالجين العاديBRAF يشجع إشاراتERK . ولأن نقص التنظيم في الإشارات لتلك الطفرات التي بالأورام السرطانية، تتطلب آليات مشاركة وذلك للإبقاء علي نشاط جينRAS بغض النظر عن النتيجة ذلك feedback، والتي تعتمد علي ERK والتي تقوم الطفرات بتنشيطها، وذلك عن طريق آليات مختلفة، والتي تؤكد حساسيتها للعلاجات المثبطة للسرطان في هذا المسار.

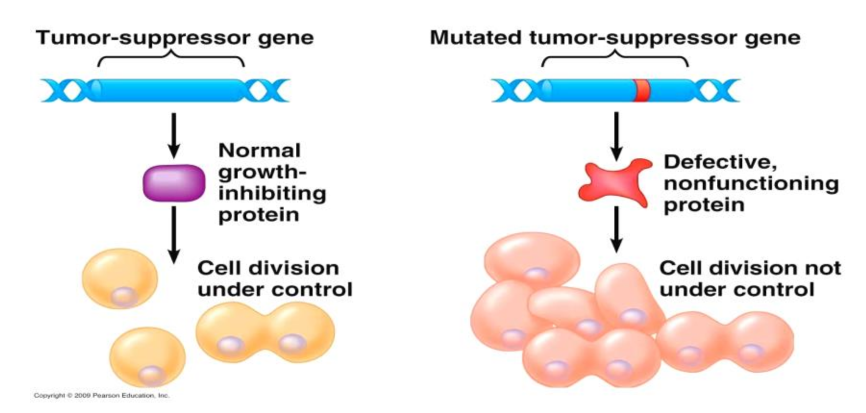
جين طبيعي يتحول إلي أنكوجين :

في دراسة قام بها باحثون من مركز السرطان في جورجيا Georgia Cancer Centerبالإشتراك مع باحثون منMCG Department and Molecular Biology، تبين من خلالها أن مفاتيح تكوين الأوعية الدموية الموجودة بالخلايا، يمكنها تكوين أيضاً أورام، والتي تنتشر من خلال تلك الأوعية الدموية. توجد خلايا بالجسم تشبه الخلايا الجذعية، تسمي بيري سايت pericytes، وهي خلايا تنقبض بشدة، ومن ثم تكون الطبقة الأولية والتي تعطي الشكل والصلابة للأوعية الدموية المتكونة، كما أن تلك الخلايا يمكنها ان تتشكل لعدد متنوع من الأنسجة المختلفة. في تلك الدراسة، ركز الباحثون علي جين GT198 موجود ويعبر طبيعياً بمستويات منخفضة في جسم الإنسان، ويعمل هذا الجين علي إصلاح ما يتم تحطيمه من DNA وكذلك تنظيم الخلايا الجذعية، إلا ان هذا الجين إذا حدثت به طفرة، يتحول إلي جين سرطاني oncogene. إكتشف العلماء وجود مستويات مرتفعة وغير عادية من هذا الجين في خلايا pericytes، التي تكون شبكة الاوعية الدموية لتدعيم اورام مختلفة في الإنسان، لذا وعند تنشيط تلك الخلايا، فإن جين GT198 يتواجد في سيتوبلازم الخلايا بدلاً من النواة، ومن ثم سجل الباحثون مستويات مرتفعة من تعبير الجين GT198 في خلايا pericytes في 14 حالة سرطان بشرية مختلفة، شملت سرطان المخ، وسرطان الرئة، وسرطان الكلي، وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة، هذا إضافة إلي ثبوت وجودها في سرطانات مختلفة في ستة من حيوانات التجارب. إستطاع الباحثون خلال تلك الدراسة، إثبات خطورة الدور الذي تقوم به خلايا pericytes في حدوث السرطان، حيث وجدت تلك الخلايا في سرطان الفم، وتعمل علي تكوين اوعية دموية

في تلك الدراسة، تم تحديد وثبوت مستويات مرتفعة من تعبير جين GT198، في المقابل حدث غياب لتعبير هذا الجين في خلايا تجويف الفم بالأنسجة العادية، والتي لم يحدث نمو وتجديد او تكوين اوعية دموية جديدة بها، هذا وفي حيوانات التجارب المصابة بسرطان المخ العنيف «جليوبلاستوما glioblastoma» وجد الباحثون أن خلايا pericytes البشرية والمحقونة في فئران التجارب قد تحولت إلي خبيثة، حيث قامت بإحاطة نفسها بخلايا حرشفية محفزة إياها علي الإنقسام المستمر تمهيداً لتكوين اوعية دموية، يعقبها تكوين ورم سرطاني. من اجل ذلك، وعند حقن الفئران بلقاح ضد GT198، فإن النتيجة هي تعطيل أو إيقاف تكوين الأورام، ومن ثم إطالة عمر الفئران مقارنة بالتي لم تحصل علي اللقاح. وجد الباحثون انه إذا حدث طفرة في جين GT198 بخلايا pericytes، فإنه يسبب سرطان الثدي في تلك الخلايا التي تكون أنسجة الثدي، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Oncotarget في يونيو 2017.

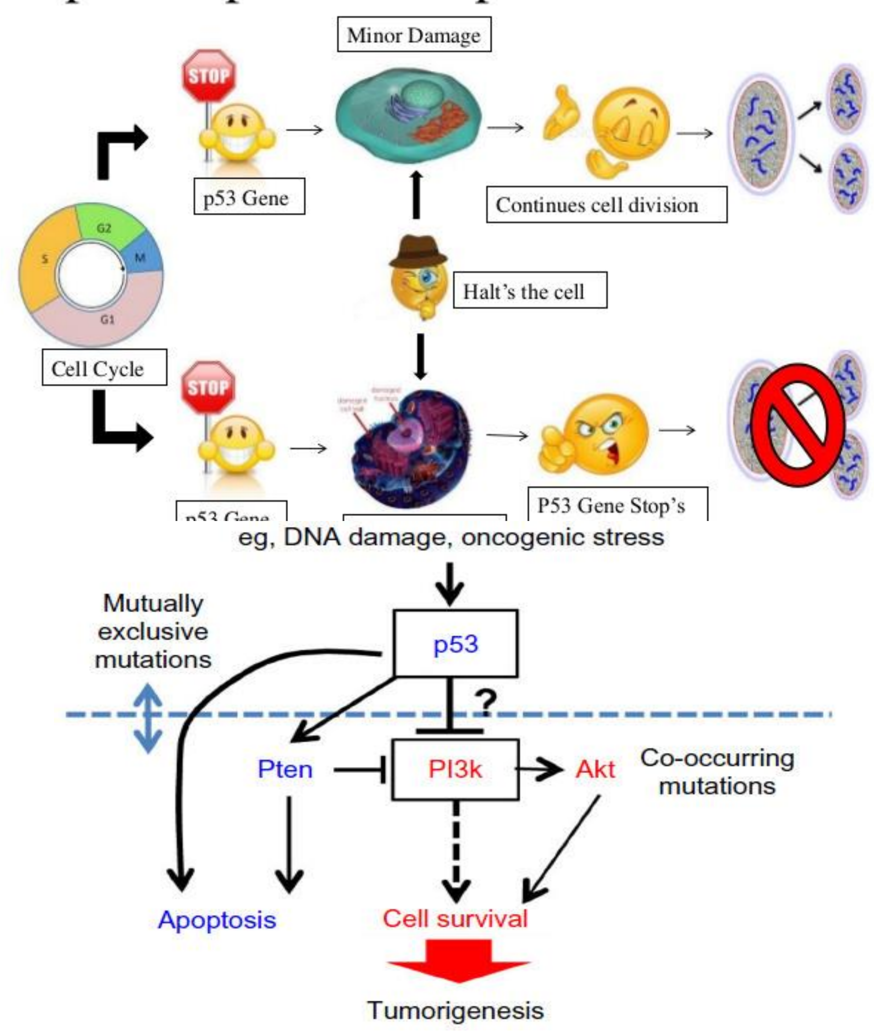
ثانياً: الجينات المثبطة للسرطان Tumor suppressor genes:

تحدث الطفرات في جينات السرطان «الإنكوجينات» في أماكن قليلة ومحدودة بجين السرطان، فيؤدي ذلك إلي تحول جزيء البروتين الناتج من شيفرة جين السرطان إلي محفز للسرطان cancer-triggering، في المقابل وللأسف تحدث الطفرات في الجينات المثبطة للسرطان gene-suppressor في أي مكان بالجين، وتكون نتيجة ذلك صعوبة في تحديد تلك الطفرات، لذا يعمل العلماء بجهد حثيث علي التعرف ومن ثم تحديد التتابع النيوكليوتيدي sequence لكل جين في مرضي أنواع السرطان المختلفة للتأكد من أنه قد يحمل الطفرة المشابهة، كما أنه من الممكن أيضاً أن يحدث وقف نشاط الجينات المثبطة للسرطان عن طريق التعجيل بتحطيمها مثلما يحدث عند تثبيط أو تحطيم جين بي53« p53» وهو جين موجود في أكثر من نصف خلايا السرطان البشري، حيث يشفر لبروتين يعمل علي كبح-تثبيط-الورم السرطاني، وذلك لأنه يعوق استمرار الخلايا في النمو،هذا ويؤدي تثبيط بروتينp53 إلي تعطيل أو وقف موت الخلية الذاتي apoptosis ، والتي يترتب عليها استمرار أنتيجينات الورم T antigens في الاستمرار في الإنقسام،ومن ثم يحدث للخلية تحول transformed ، وتكون الخلية بذلك في طريقها لتصبح سرطانية. وإذا حدثت في جين بي53 طفرة أو تلف، فإن مهمته في كبح السرطان تتوقف، مما يعني قابلية أكثر لحدوث السرطان، أو من الممكن توجه الجينات المثبطة للسرطان عملها لمكان خطأ بالخلية فتصبح غير فعالة أو معطلة مثلما يحدث مع جين السرطان بركا1 BRCA1 شكل (5)، وشكل (6).



شكل (5) يوضح الجينات المثبطة للسرطان

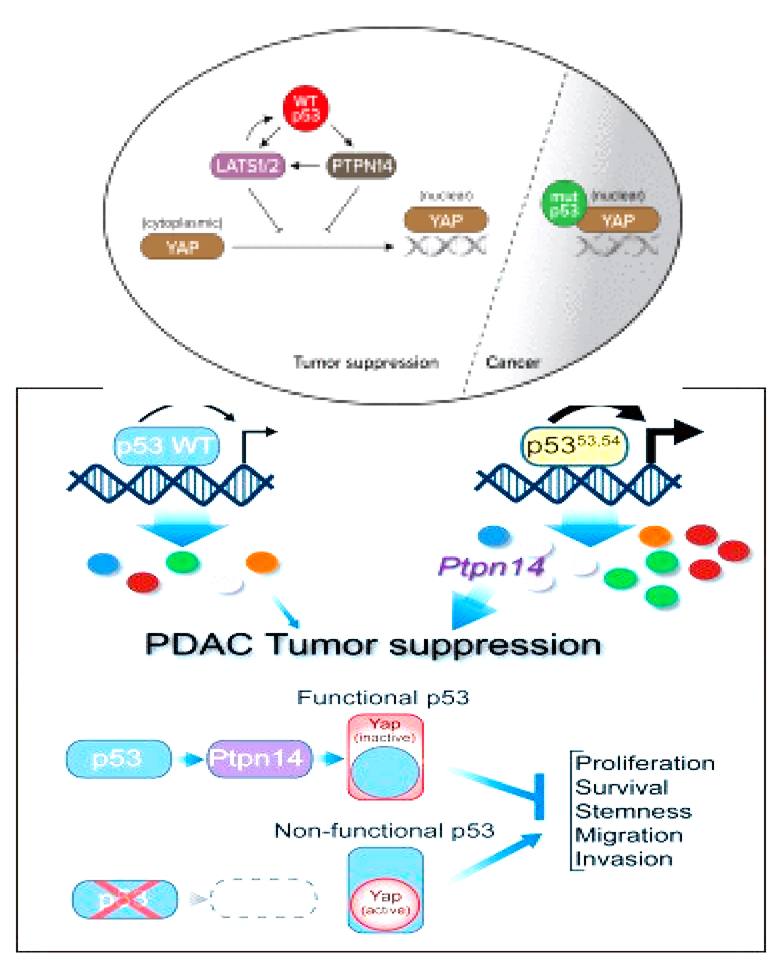
الوظيفة العادية للجينات المثبطة للسرطان هي تثبيط بعض النشاط الجيني والـذي ينتج عنه وقف حدوث ونمو السرطان، فإذا ما حدثت طفرة في الجين المثـبط للسرطان، فإن ذلك يحفز نشاط جين آخر يؤدي إلي الإسراع في عمليـة الإنقسـام الخلـوي ومـن ثـم حدوث السرطان، مثال علي ذلك جين «p53 » هو جين مثبط للسرطان، وقد قام العديـد مـن البـاحثين بالعمـل عـلي هـذا الجـين، وكـان آخرهـا بحـث ركـز فيـه البـاحثون عـلي ديناميكيات بروتين p53، المثـبط للسرطان والـذي يـنظم دورة الخليـة في التوقـف عـن الإنقسام وأيضاً عملية الموت المبرمج للخلية apoptosis إسـتجابة لمـا يحـدث مـن تلـف وتحطم في DNA الخلية، فقام الباحثون بتتبع 12 خـط خلـوي cell lines للعديـد مـن أنواع السرطانات المختلفة، والبروتين الطبيعي مـن wild-type p53، إكتشـف البـاحثون أن العديد من خطوط الخلايا التي كانت تحت الاختبار حدث فيها إهتزاز كبير في بروتين p53 نتيجة وإستجابة لتأثير الأشـعة المتأينـة ionizing radiation ، ومـن ثـم تحطـيم DNA بتلك الخلايا، وكذلك نتيجة للعـلاج الكيميـائي، حيـث تـم تثبيـت الإهتـزاز الـذي يحدث بصورة دورية لهذا البروتين، كما لاحظ الباحثون أن خطـوط خلايـا أخـري يحـث تغيير ديناميكي لبروتين p53، مع تغيير ديناميكي من نواحي عديدة، كانت تلـك الدراسـة لإلقاء المزيد من الضوء علي محدودية استخدام خط خلوي واحد عند دراسة ديناميكيـة بروتين p53 وكذلك نشاط إنزيم الكايناز kinase، والذي يتحكم في إشارات التـي تحـدد معالم بروتين p53، وحيث أن ديناميكية البروتين الطبيعي wild-type p53 قـد إختلـف بين خطوط الخلايا المختلفة، قام بإجراء هذا البحث كلاً من جـاكوب سـتيوارت وجاليـت لاف، وتم نشره في مجلة Sci. Signal، وذلك في 25 إبريل 2017.



شكل (6) يبين آلية قيام جين p53 بإصلاح الخلية

إكتشاف مثبط للسرطان هائل-سوبر-يعمل مع جين p53 :

إستطاع باحثون بجامعة ستانفورد-قسم الوراثة بكلية الطب في كاليفورنيا، من إكتشاف مثبط للورم السرطاني وهو بروتين يعمل مع الجين المثبط السرطان p53 ، والذي مكانه علي الكروموزوم 17، ويقوم بتعطيل تطور السرطان، فعندما تتعرض الخلية للإجهاد stress، يقوم بروتينp53 الذي يشفر له جينp53 بتحفيز عملية تصليح repair في DNA، وكذلك تحفيز موت الخلايا المبرمج apoptosis، وأيضاً تعطيل دورة الخلية ومن ثم توقف إنقسام وتطور الخلايا السرطانية. يوجد العديد من الطفرات التي تحدث في الجينp53 والتي تغذي وتساعد في تطور السرطان، لكن وكما يقول الدكتور Laura Attardi وزملاءه من أنهم قد إكتشفوا وتعرفوا علي ما يعادل تأثير الطفرات تلك التي تحدث في جينp53 ، ومن ثم لا تحول دون عمله في تثبيط السرطان، ليس هذا فحسب، وإنما قد يجعله مثبط قوي وهائل-سوبر-للسرطان، حيث قام الباحثون في تلك الدراسة بإختبار التأثيرات المختلفة لطفرات الجينp53 والتي حدثت في فئران التجارب، ومن ثم جعلته مؤهلا وحساساً للإصابة بالسرطان، خاصة سرطان البنكرياس، حيث تبين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجود طفرة في المكان المحفز للنسخ ويسمي TAD2 وهو ما يعطل ويعوق تطور سرطان البنكرياس في الفئران، حيث وجد الباحثون أن 40% من الفئران ممن لديهم جينp53 طبيعي(شكل 7)، قد أصابهم سرطان البنكرياس، في المقابل فإن الفئران التي حدثت فيهم طفرة p53-TAD2 لم يصابوا بسرطان البنكرياس، مما يعني أنp53-TAD2 عملت علي ضبط عمل جين p53 بصورة متوازنة جعلته مثبط قوي للورم السرطاني، مما سوف يستتبعه إنتاج سلسلة من العلاجات المثبطة للسرطان من خلال فهم تلك الآلية لعملp53-TAD2 ، إحدي التفسيرات التي أوضحها الباحثون، هي أن طفرة الجينp53-TAD2 تنشط بروتين يسمي Ptpn14، وهذا البروتين يقوم بدوره بتثبيط بروتين آخر يسمي Yap، وهو بروتين يعمل علي تحفيز وتطور السرطان، بما يعني أن تعطيله سوف يمنع تحول الخلايا إلي سرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cancer Cell، في أكتوبر 2017.



شكل (7) يبين آلية تحفيز جين p53

إكتشاف 27 جين جديد مثبطة للسرطان:

إكتشف Jonas Demeulemeester وزملاءه في معهد فرانسيس كريك بالمملكة المتحدة 27 جين جديد مثبطة للسرطان، وذلك من خلال فحص وتصوير 2.218 حالة ورم سرطاني في 12 نوع سرطاني مختلف تصيب الإنسان، من ضمنها سرطان المبيض، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، وسرطان المخ، مما سوف يساعد في إنتاج أدوية شخصانية-تفصيل لكل مريض-ومضبوطة علي كل حالة سرطان محددة، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Communications، نوفمبر 2017. المعروف أن خلايا الإنسان تحتوي علي نسختين من كل جين، وبالتالي فهي تحتوي علي نسختين من جين من الجينات المثبطة للسرطان، تلك الجينات المثبطة للسرطان تعمل علي الإبطاء من معدل إنقسام الخلية ومن ثم النمو، لذلك فإن حذف أو إيقاف عمل تلك الجينات، لبعض الأسباب، منها مثلاً حدوث طفرات فيها، سوف يؤدي إلي سرعة إنقسام الخلايا وتطور السرطان، وهناك قاعدة عامة مفادها، أنه ولكي يستمر السرطان في التطور، ولا يقف في طريق ذلك شيء، يجب أن تكون نسختي الجين الذي يثبط السرطان معطلة عن العمل، لأن استمرار عمل نسخة منهما، بإمكانها إنتاج البروتين اللازم لتعطيل وتثبيط إنقسام الخلية، ومن ثم تحجيم نمو السرطان. وكان التحدي الكبير الذي واجه العلماء هو تحديد والتعرف علي نسخ الجينات المثبطة للسرطان التي حدث بها عطب، ومن ثم لا تعمل بصورة طبيعية، أحد تلك الصعوبات هو الخلط الذي يحدث أحياناً بين الخلايا السليمة والسرطانية، بنسب مختلفة، والتي تؤدي إلي صعوبة تحديد ما إذا كانت نسخة واحدة من الجين المثبط للسرطان هي المفقودة أم الإثنين معاً، وذلك بالخلايا السرطانية، من اجل ذلك قام العلماء بعمل نموذج إحصائي لتحليل نتائج للصور المختلفة لنيوكلوتيدة واحدة single nucleotide polymorphism analysis، والتي ساعدت كثيراً في حل المشكلة، ومن ثم التعرف علي جينات جديدة أثناء الفحص. هذا النموذج ليس فقط عمل علي تسهيل التعرف وتحديد الجينات المثبطة للسرطان، وإنما وعن طريق تحديد بصمة لجينات تثبيط السرطان DNA footprint في كل نوع سرطاني، والتي سمحت للعلماء بالتعرف علي الطفرات الغير ضارة وحدثت في تلك الجينات المثبطة للسرطان، فقد إستطاع الباحثون في تلك الدراسة التعرف علي 96 جين -معطل-أي محذوف في الأورام السرطانية محل الدراسة، والتي شملت 43 جين مثبط للسرطان، منهم 27 جين جديد تم التعرف عليهم- إكتشاف لأول مرة-حيث أن تلك الجينات سوف تساعد العلماء في إيجاد علاجات تفصيل علي مقاص كل حالة سرطانية-شخصية-وذلك علي حسب التركيب الجيني لكل مريض سرطاني.

الجينات المثبطة لسرطان المثانة:

إكتشف العلماء البصمة الجينية العامة والشائعة في سرطان المثانة، والتي سوف تفتح الطريق لإيجاد علاج ناجع وفعال، وذلك في بحث تم نشره في مجلة Cancer Cell، في 13 نوفمبر 2017. رأس فريق البحث البروفيسور مارجريت كنوليز، من جامعة ليدز، وذلك بمنحة من يوركشير لبحوث السرطان، في ذلك البحث تم الكشف عن وجود تنوع جيني في ورم المثانة السرطاني، والذي يرجع ألي حدوث طفرات عديدة في تلك الاورام، والتي تؤدي إلي خلل في الجينات المثبطة للسرطان

ومن ثم تعمل عادة علي الحماية ومنع حدوث السرطان. تلك الطفرات والتغيرات الجينية ليست وراثية، وإنما مكتسبة وتتجمع أو تتراكم طيلة حياة الإنسان، ولذلك فهي تساهم في نمو السرطان، وذلك عندما يتعرض الإنسان لعوامل بيئية غير مناسبة، من تلك العوامل: تدخين السجائر، لذلك فإن التعرف علي التركيب الجيني لتلك الأورام، سوف يساعد علي إكتشاف علاجات شخصانية-علي مقاس كل حالة سرطانية. تبين من خلال تلك الدراسة، أن ثلاثة أرباع عينات الأورام السرطانية الماخوذة من النساء، تحتوي 20-27% عيوب جينية، مقارنة بعينات الرجال والتي سجلت 23-55% عيوب من إجمالي 42% من العينات، بما يعكس أنه بالإمكان التعرف علي المراحل المبكرة والتي تساعد في الكشف المبكر عن سرطان المثانة، وذلك من خلال التعرف علي التركيب الجيني للخلايا.

دراسة جديدة لعلاج جينات السرطان المقاومة للأدوية:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مدرسة بيرلمان **Perelman** للطب في جامعة بنسلفانيا، شملت تطبيق مجموعة من الأدوية المثبطة للسرطان وتسمي **PARP**، تلك الأدوية تمنع خلايا السرطان من إعادة إصلاح ما تلف من **DNA** بها، ومن ثم يؤدي ذلك لقتلها ، أيضاً في تلك الدراسة إستخدم الباحثون هذه الأدوية المثبطة ومعها أدوية أخري-في علاج مشترك للذين يحملون جين بركا **BRCA** المقاوم للسرطان، من أجل ذلك قام زانج **Zhang** وزملاءه بتجريب العلاج المشترك وهو **PARP** أولاباريب **(olaparib)** مع **20** مركب مختلف للمساعدة في العلاج، ومن ثم إكتشاف عائلة من أدوية مثبطة وتعمل مع أولاباريب تم تسميتها مثبطات **BET** ، أي أنها معقد من**(BET-PARP)**، وذلك لمهاجمة وقتل خلايا السرطان. إكتشف الباحثون أيضاً، أنه يحدث تضاعف في جين يسمي **BRD4**، وذلك في **20** نوع من السرطان، وكانت دراسة سابقة قد أوضحت أن بروتين**BRD4** هو المفتاح والذي يقوم بدور في تنظيم تضاعف الخلية، ومن ثم فإن نشاطه يعني بدء حدوث السرطان. إفترض الباحثون أن إشتراك العلاجات مع مثبطات **BET** قد يكون وسيلة أو طريقة جديدة للمساعدة في علاج السرطانات المرتبطة ببروتين **BRD4**، حيث أن العديد من**BET** ومثبطات إنزيم الكايناز تستهدف**BRD4** ، ،نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة **Science Translational Medicine** في أغسطس **2017**.

القواعد الحسابية والمصفوفات الخاصة بطفرات في جينات السرطان:

الطفرات في أي جين أو عدد من الجينات في الجينوم تؤدي إلي تكوين بروتينات مشوهة، مما يستتبعا تعطيل وظائف، وحدوث خلل أو أمراض بالخلية، ومنذ عدة سنوات تم تصميم وسائل حديثة تحليلية معملية من أجل إسترجاع المعلومات الجزيئية من خلال معرفة وتحديد الجينات الموجودة بجينوم الكائنات الحية. وتعتبر تقنية قياس التتابع الجيني في الجينوم **DNA** من أقوي الوسائل دقة في علم التكنولوجيا الجزيئية الحديثة والتي تستخدم فيها برامج كمبيوتر قوية، حيث يتم من خلالها التعرف علي التتابع النيوكليوتيدي في أطوال محددة علي الجينوم. وقد أتاحت البيانات التي حصل عليها العلماء خلال العقد الماضي عن التتابع الجينومي للحمض النووي **DNA**، فرصة عظيمة للباحثين والمهتمين لتقدير وكذلك مقارنات التصنيفات والعلاقات التطورية.

وقد نشرت مجلة Nature Methods، في يوليو 2017، بحث مرجعي، قام به باحثون من Sanford-Burnham Prebys Medical Discovery Institute، عن دراسة مقارنة أبرزت المميزات أو نقاط القوة والضعف في أكثر من 20 من نظم القواعد الحسابية «اللوغاريتمات» التي تم تطويرها عن طريق مجموعات بحثية منفصلة، وتهتم بمناطق علي جينوم خلايا السرطان DNA، وما يحدث فيه من طفرات، والتي يعقبها ظهور أنماط مختلفة variants من الجين، وإستغرقت الدراسة لتكون علي مستوي تحت الجين subgene، والتي تعطي طفرات مختلفة في نفس الجين، ومن ثم تؤدي إلي أنماط ظاهرية مميزة distinct phenotypes، معتمدة علي التأثير علي مناطق بروتينية خاصة، من أجل البحث الصحيح عن مجسات لجينوم السرطان، وذلك عند إيجاد علاجات ناجحة للسرطان. المثال الجيد الذي يشير إليه الباحثون هو تأثير حدوث الطفرات علي جين NOTCH1، حيث أن حدوث طفرات في مناطق معينة علي هذا الجين، تجعله مثبط لأورام سرطان الرئة وسرطان الجلد، وسرطان العنق، في المقابل فإن حدوث طفرات في مكان آخر،مختلف عن السابق، يجعله مخفزاً لسرطان الدم الحاد في الخلايا التائية acute lymphoblastic leukemia ، لذلك يشير الباحثون إلي أنه ليس من الصحيح إفتراض أن الطفرات التي تحدث في الجين سوف يكون لها نفس النتائج بغض النظر عن مكانها. تم تطبيق تلك الدراسة علي لكل البيانات الخاصة بلوغاريتم تحت الجين، والتي تم جمعها من The Cancer Genome Atlas (TCGA)، والتي شملت معلومات عن جينومات 33 نوع ورم سرطاني مختلف، لأكثر من 11 ألف مريض سرطان.

درجة الحموضة pH وتأثيرها علي الطفرات المسببة للسرطان:

المعروف أن درجة الحموضة pH تجعل الوسط متعادلاً عندما تساوي 7، وإذا إرتفع الرقم عن 7 تعتبر الوسط قلوي، وإذا نقص عن 7 يعتبر الوسط حامضي. ومن خلال الأبحاث فإنه في داخل الخلايا الورمية السرطانية يكون درجة pHi أعلي منها في الخلايا الطبيعية، حيث يعمل هذا الوسط المرتفع في pHi علي تحفيز نمو وتكاثر الخلايا السرطانية، في تلك الدراسة التي قام بها كاثرين وايت Katharine A. White وآخرون، والتي نشرت نتائجها في مجلة Sci. Signal في 5 سبتمبر 2017، والتي تبين من نتائجها أن الزيادة في درجة الحموضة داخل الخلايا pHi تساعد في تكوين الأورام السرطانية بسبب حدوث الطفرات الجسدية في أرجينين إلي هيستيدين Arg-to-His، والتي تحدث بصورة دائمة في خلايا السرطان، حيث أن درجة الحموضة لا تؤثر علي بروتينات الخلايا الطبيعية، ومن خلال النتائج التجريبية في تلك الدراسة، والتي اظهرت انه عند إرتفاع درجة pHi، فإنه يتبعه زيادة في نشاط طفرة R77 6H والتي تحدث في مستقبلات عامل النمو في خلايا البشرة والذي يسمي EGFR-R776H، ومن ثم يتبعه زيادة في نمو وتجديد الخلايا محدثة تحول في خلايا الفيبروبلاست فتحولها إلي سرطانية، ويفترض الباحثون حدوث نقص في العملية البروتونية protonation في الهيستيدين، وذلك عندما يرتفع pHi، مما يسبب تغييرات في الشكل البنائي في تركيب وطي البروتين خاصة α C helix، والذي يقوم بتدعيم وتقوية الصورة النشطة لإنزيم الكايناز والذي يساعد في حدوث السرطان.

هذا ويسبب الإرتفاع في pHi في حدوث طفرةArg-to-His مما يـؤدي إلي التقليـل من العملية التـي تضـعف أو تقلـل مـن حـدوث تحطـم في DNA خلايـا الفبروبلاسـت وخلايا سرطان الثدي، والذي من ثم ينتج عنه ضعف في نشاط عامل النسخ p53 (p53- R27 3H)، في المقابـل فـإن إنخفـاض pHi بالخلايـا يعمـل عـلي إضـعاف تـأثير الـورمي السرطاني في كل منEGFR-R776H و p53-R27 3H ، والخلاصة كـما يقـول البـاحثون، أن الطفرات الجسدية قد تمنح مزايا إضافية للخلايا السرطانية عندما يرتفع فيها pHi.

نظريات تفسر حدوث السرطان:

توجد نظريتان رئيسيتان تفسران الأسـباب المؤديـة لحـدوث السرـطان، ومـن ثـم تكوين الأورام:

النظرية الأولى: وهي الأكـثر شـيوعاً وإنتشـاراً، وتسـمي نظريـة الطفـرات الجسـدية «SMT Somatic mutation theory»، والتـي إفترضـها تيـودور بـوفري 1914، تلـك النظرية تفسر حدوث السرطان عـلي انـه إنقسـام شـاذ-غـير طبيعـي-بالخلايـا نـاتج مـن حدوث طفرات وراثية في خلية جسدية واحدة، ويتبعها تغيير في الجينات التي تتحكم في عملية الإنقسام بالخلية ومن ثـم تجميـع للعديـد مـن الطفـرات بالحـامض النـووي بهـا DNA ، وبسبب غياب بعض المبررات المنطقية لتلك الفرضية، إضطر مؤيديها إلي إدخال بعض التعديلات الكبيرة عليها بما يتوافق ويتماشي مع النتائج السرـيرية أو الإكلينيكيـة والتجريبية الواقعية، وبرغم ذلك تظل المقدمات المنطقية لتك النظرية دائماً هي المقياس أو النمـوذج الإرشـادي paradigm الحـالي للجـين السرـطاني oncogene، وفي ثقافـة المجتمعات عموماً مفهوم أن السرطان ينتشرـ في الأسرة بالوراثـة، بيـنما في المقابـل يـتم تجاهل عوامل أخري بيئية والتي قد يكون لها دور أكيد في حدوث السرـطان، كالتـدخين مثلاً، والإشعاع، والتعرض لغبار fumesبعض المواد مثل الأسبستوس. لذا إختلف العلماء من بين مؤيدي تلك النظرية علي ضرورة أن يزيـد عـدد الطفـرات في الخليـة الجسـدية، حتي تتحول إلي خلية سرطانية.

بعض الآراء الحديثة المؤيدة للنظرية الأولي:

خلال ثمانينيات القرن الماضي، كان سائداً أنه تكفي طفرة واحـدة تحـدث في الخليـة الجسدية فتحولها لسرطانية، ثم يتبعها تكون الورم السرطاني، وبعد تطور علم البيولوجيا الجزيئيـة، ومـن ثـم يسـهل عمـل سلسـلةsequence أي-تحديـد ترتيـب القواعـد النيتروجينية في الحامض النووي-الجينوم DNA، لذا أصبح من السهل عمل مسح لأكـثر من مائتين نوع سرطاني في جينوم خلايا الإنسان، وبذلك حصل الباحثون أخـيراً عـلي 120 طفرة من النوع الذي تدفع وتقود في الخلايا.

وتأكيداً علي الرأي السابق، جاء في بحث نشرته مجلة «العلوم Science» في شهر مارس 2017، قام به علماء من «مركز جون هوبكينز كيميل للسرطان Johns Hopkins Kimmel Cancer Center» في بالتيمور Baltimore MD، يؤكدون فيه أن معظم السرطانات تحدث نتيجة لأخطاء عشوائية وغير متوقعة عند نسخ copying الحامض النووي «دي إن إيه DNA»، بغض النظر للإسلوب في المعيشة او الظروف البيئية التي يتعرض لها الأشخاص. تابع فريق البحث 32 نوع سرطان مختلف، والناتجة من أخطاء عشوائية خلال عملية نسخ DNA ، والذي نتج عنه حدوث طفرات، ومن ثم ركز الباحثين علي إثنين أو اكثر من الجينات الفاعلة-الحرجة critical -في عملية التطفر والتي تسبب السرطان، تلك الجينات قد تكون ناتجة من إحتمالات ثلاث وهي:الوراثة inherited genes، أو ناتجة من تأثير عوامل بيئية، أو بفعل أخطاء من عملية نسخ DNA، لذا إتبع الباحثون نموذج حسابي في تتبع الجينات الفاعلة تلك في 32 نوع سرطان لبحث أي الإحتمالات الثلاث هو المؤثر، مثلاً في سرطان البنكرياس-ضمن 32 نوع سرطان، وعندما الجمع بين ومقارنة كل الطفرات الحرجة critical mutations، وجد العلماء أن سرطان البنكرياس قد حدث بنسبة 77% نتيجة أخطاء عشوائية عند نسخ DNA، وبنسبة 18% نتيجة عوامل بيئية، بينما نسبة 5% نتيجة لعوامل وراثية. أما في حالة سرطان العظام وسرطان المخ وسرطان غدة البروستات فكانت النتيجة أن نسبة حدوث السرطان يعود بنسبة 95% نتيجة أخطاء عشوائية في نسخ DNA. عموماً وحسب الإحصائيات التي قدمها الباحثون خلال دراستهم علي 32 نوع سرطان، فإن 66% من الطفرات ناتجة من اخطاء عشوائية في نسخ DNA، 29% يعود لأسلوب المعيشة وعوامل بيئية lifestyle، 5% لعوامل وراثية.

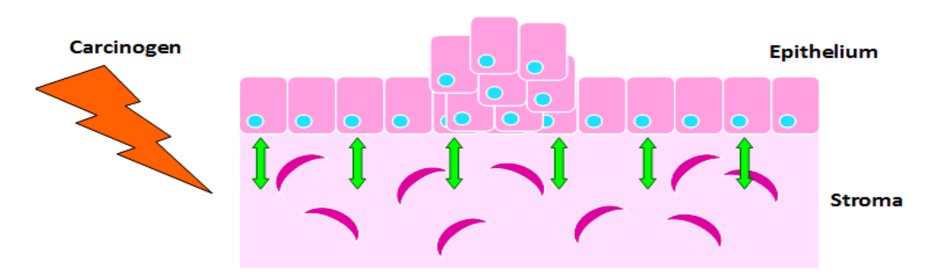
طفرات بعدد أصابع اليد تكفي لنشأة السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد Wellcome Trust Sanger Institute، رأس فريق البحث الدكتور بيتر كامبل، حيث تناولوا دراسة DNA في أكثر من 7.500 ورم سرطاني، عبر 29 نوع سرطاني مختلف، جاءت نتائج تلك الدراسة موضحة أن عدد الطفرات في جيناتDNA التي تدفع لحدوث السرطان تختلف بشكل واضح بين السرطانات المختلفة، مثلاً تكفي طفرة واحدة لحدوث-نشأة-سرطان الغدة الدرقية أو سرطان الخصية، وأربع طفرات تكفي لحدوث سرطانات الكبد وسرطان الثدي، بينما يحتاج سرطانات القولون إلي 10 طفرات كي يحدث السرطان. المعروف وحسب ماذكره الباحثون ان الطفرات تؤدي إلي حدوث السرطان عن طريق الإنتخاب الطبيعي، كما هو الحال في تطور الأنواع الذي أوضحه « تشارلس دارون»، حيث ان الإنتخاب الطبيعي هو الدافع لحدوث الطفرات، بغرض مساعدة الخلايا علي النمو والإنقسام بشكل أفضل وأسهل.

فحص الباحثون 7.664 عينة ورم سرطاني خلال 29 نوع سرطاني مختلف، وحدد الباحثون في كتالوج الجينات الموجودة في جميع السرطانات (29 نوع) وقد كشف الباحثون عن ان الجينات الجديدة التي تم تعريفها والتي ترتبط بالسرطان، وأيضاً قاموا بتنقية -حذف الغير موجود أو الغير وأضح-القوائم الخاصة والتي تحوي جينات السرطان، تبين للباحثين أن حوالي نصف الطفرات المفتاح التي تدفع لحدوث السرطان، تتم في جينات غير سرطانية ولم تعرف من قبل، وان نصف الطفرات كانت معروفة من قبل

هذا وتبين أيضاً أنه ليس بالضرورة حدوث طفرة في عدد كبير من الجينات-مثلاً مئات- كي ينشأ السرطان، لكن أوضحت الدراسة، أنه يلزم عدد قليل من الطفرات في الجينات كي تتحول الخلية إلي سرطانية، ومن ثم يلزم دراسة موسعة لهذا الموضوع من اجل إكتشاف علاجات تستهدف طفرات محددة حتي نقطع الطريق علي حدوث السرطان، وقد إستخدمت في دراسات عديدة سابقة عقاقير لهذا الغرض منها الهيرسبتين herceptin، ومثبطات طفرة جين «براف Braf» والمعروف أنها تستخدم في مهاجمة طفرات محددة في الأورام السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في 23 أكتوبر 2017.

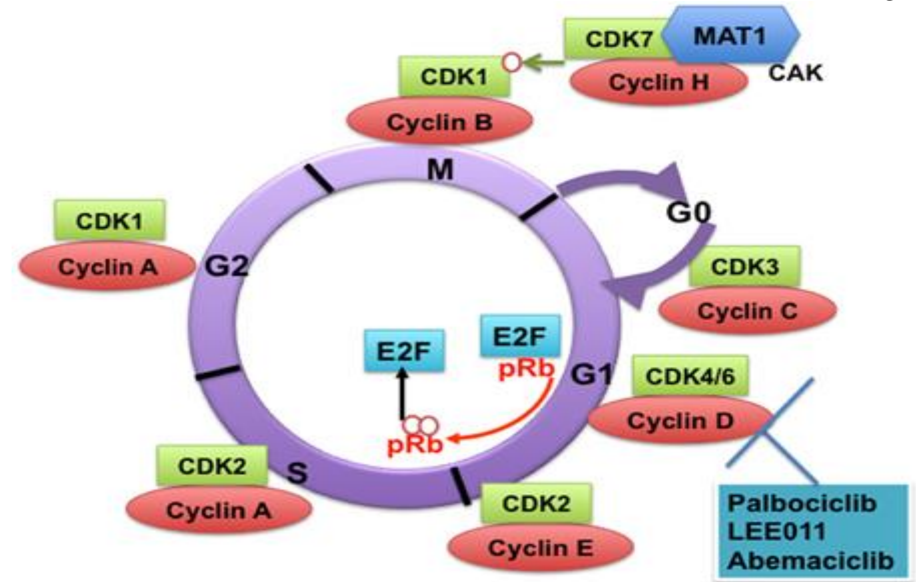
النظرية الثانية: علي العكس من النظرية الأولي، فإن النظرية الثانية والتي تُسمي نظرية مجال التنظيم النسيجي «Tissue Organization Field Theory «TOFT وهي تفسر حدوث السرطان علي مستوي التنظيم البيولوجي للأنسجة، والتي تقول إن السرطان ينشأ من إضطراب التفاعلات بين الانسجة المتجاورة، والتي تتوسطها mediated إشارات كيميائية داخل الخلايا، وقوي ميكانيكية وكذلك تغييرات كهروحيوية bioelectric بمعني ان التسرطن carcinogenesis، يمثل مشكلة في التنظيم النسيجي، تلك النظرية تتعارض مع المقدمات المنطقية الأساسية للنظرية الاولي، والتي تبرهن علي أن حدوث السرطان ما هو إلا ظاهرة فوق خلوية Supracellular بمعني أن السرطان يحدث عند مستوي التنظيم البيولوجي للأنسجة، بغض النظر إلي أسبابه المتعددة (شكل 8).



شكل (8) يبين دور المسرطنات في إضطراب الأنسجة

كلا النظريتنمرتبطتان بالمقدمات المنطقية الخاصة بالتحكم في إنقسام الخلايا بالكائنات العديدة الخلايا والتي تفترض وجود الوحدات البنائية بوفرة في الخلايا واللازمة لتكوين خلايا جديدة، البعض ممن يؤيدون النظرية الاولي، يفترضون حالة من السكون كبداية في الكائنات عديدة الخلايا قبل حدوث الإنقسام، وفي المقابل فإن أنصار النظرية الثانية، وبناءاً علي أسس معرفية وتجريبية، يعتمدون علي مباديء مرتبطة بالتطور والإنقسام كبداية لحدوث السرطان سواء في الحيوانات أوالنباتات عديدة الخلايا، أي أن السرطانات-من وجهة نظرهم، ماهي إلا أمراض مرتبطة بحدوث بعض التغييرات وفقدان التواصل بين الخلايا، مما يؤثر علي تركيبها

هذا إضافة إلي أن العوامل المُسرطنة تُحدث إضطرابات في التفاعلات المتبادلة بين الخلايا وداخل الأنسجة، والتي تقوم بدور هام في تنظيم تلك الأنسجة ومن ثم إصلاحها الذاتي homeostasis (شكل9).



شكل (9) يبين علاقة بعض الجينات بدورة إنقسام الخلية

من ناحية وجهة نظر علماء الميكروبيولوجيا، فمن المنطقي قبولهم للمبدا الذي يُفيد بأن التكاثر هي الحالة التي تبدأ بها الكائنات بدائية النواة Prokaryotes وكذلك حقيقيات النواة Eukaryotes وحيدة الخلية، وأيضاً القدرة علي الحركة المستقلة، والتي تعتبر صفة سائدة في جميع الخلايا مثل التكاثر، وكلا الصفتان مرتبطتان بصورة مباشرة بنمو الورم السرطاني وإنتشاره.

إنبساط وإنقباض-تقليص-في جينوم خلايا السرطان:

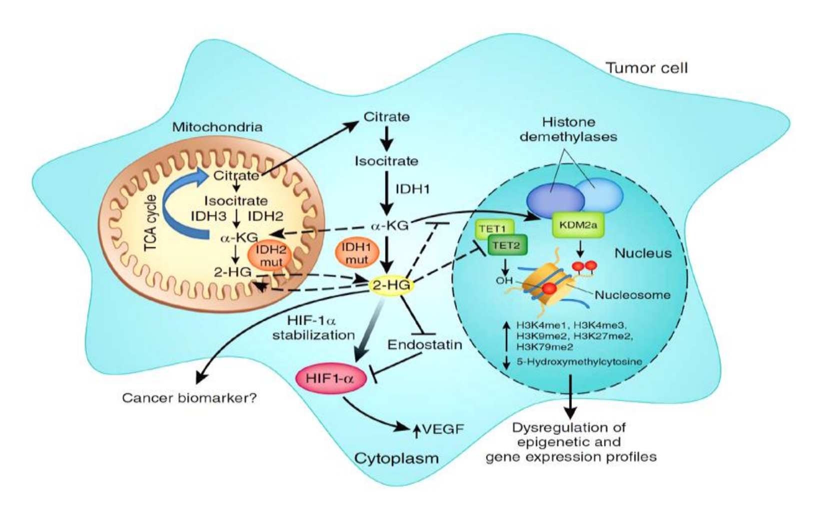
في دراسة نشرت بمجلة PLOS Genetics في 22 يونيو 2017، اوضح فيها باحثون من معهد Stowers Institute for Medical Resarch، بالأدلة حدوث إنبساط streamline في جينومات وهو DNA خلايا السرطان وذلك بغرض تسهيل عملية الإنقسام والنمو فيها، ولكي يتم ذلك فإن تلك الجينومات، تفقد نسخ من تتابعات تكرارية repeated sequences وهي DNA الريبوزومي، في المقابل، يحدث تقليص downsizing للجينومات في خلايا السرطان، من أجل تسهيل تضاعف وإنقسام أكثر في تلك الخلايا، وذلك ما يجعل الخلايا السرطانية أقل قدرة علي تحمل ما يحدث في DNA من تحطيم، إفترض الباحثون أن عدد نسخ ribosomal DNA تلك يمكن إستغلالها للتنبؤ أي السرطانات سوف يكون اكثر حساسية لما يحدث في DNA خلايا السرطان عند الخضوع للعلاجات الكيميائية.

هذا ومعروف، أن DNA الريبوزومي يقوم بدور هام وحساس من اجل سلامة الخلايا، حيث يقوم بدور هام في تكوين الريبوزوماتribosomes ، تلك العضيات الخلوية التي هي مصنع تكوين البروتينات، والتي هي أساس حياة الخلايا وذلك لقيامها بالوظائف الحيوية بها، من اجل ذلك فإن التتابعات التكرارية repetitive sequences، السابق ذكرها، يمكن دراستها من خلال DNA الريبوزومي، حيث تبين للباحثين أنها تلك التكرارات علي الجينومات تنقبض وتنبسط طوال باستمرار، لذلك إفترض فريق البحث في تلك الدراسة، أن خلايا السرطان والتي تنقسم وتنمو بسرعة هائلة، تحتاج كمية كبيرة من الريبوزومات، أكثر مما تحتاجها الخلايا السليمة. قام الباحثون بتمشيط جينومات أنواع سرطانات مختلفة من خلال ثمانية مشاريع، وبعد حصول الباحثون علي النتائج، وعن طريق البرامج الإحصائية في عدد النسخ من DNA الريبوزومي في الخلايا السليمة والخلايا السرطانية لعدد 162 مريض سرطان، خلص الباحثون إلي أن DNA الريبوزومي، يتحطم بإنتظام، ومن ثم يخضع سواء للإنبساط expansion أو الإنقباض-التقليص، وتلك خصائص من الأهمية بمكان، حيث يأمل الباحثون في دراسة آليات حدوثها، وكذلك لتأكيد عدم ثباتها.

رؤية جديدة عن السرطان، والوراثة المكتسبة Epigenetic:

يمثل وضع DNA الفيزيقي، وما يحيط به من بروتين الهيستون (إرتباط الكرماتين بالهيستون)، وما لها من تأثير علي نشاط الجينات بالجينوم DNA، ذلك يجعلها إما في وضع تشغيل On أو في وضع توقف off، علي سبيل المثال، الجينات المعنونة tagged بمجموعات الميثيل methyl groups، أ وتلك التي تقع بالقرب من جزء من الكروموزوم شرخ أو تجويف، قد تون في وضع توقف off، بينما الجينات التي تقع بالقرب من مناطق مفتوحة open region، تكون في وضع تشغيل on، حتي الكروموزوم كله قد يحدث له إغلاق shut down، وذلك مثلما يحدث للملف المضغوط، بصندوق البريد، كل ذلك يرجع لما يحدث من تغييرات من جراء الظروف الخارجية والوراثة المكتسبة epigenetic، لذلك فإن العقاقير التي تستهدف ما يحدث من تغييرات تعود إلي epigenetics، تمثل إحدي صور علاجات السرطان الواعدة، يوجد العديد من تلك العقاقير المتطورة في MSK.s Center for Epigenetic Research، وتضم عقاقير تستهدف الإنزيمات -بروتينات-التي جاءت نتيجة حدوث طفرات في الجينات التي تشفر لها، بتأثير الوراثة المكتسبة epigenetic، أو عقاقير تستهدف المسارات الأيضية metabolic pathways، التي تشارك في تنظيم تلك الخائص الوراثية المكتسبة، علي سبيل المثال، فإن 15-20% من مرضي السرطان الدموي الميلودي الحاد acute myeloid leukemia (AML)، تتعرض لحدوث طفرات، في إنزيم IDH1، وإنزيم IDH2، تلك الإنزيمات عندما تحث فيهما طفرات، يجعلها تسبب ميثلة شديدة hypermethylation في DNA وبروتين الهيستون، فتغير من تعبير الجينات في خلايا الدم، الأمر الذي يؤدي إلي حدوث السرطان بها (لوكيميا)

وللتغلب علي تلك الظاهرة، فإن الباحثون يعملون جاهدين، لتخليق وتطوير عقاقيرمثبطة لتلك الطفرات التي تحدث في IDH1، و IDH2، تلك العقاقير قد تستخدم لعلاج سرطان الدم الحاد-لوكيميا-بمفردها، أو بالإشتراك مع عقاقير لسرطان الدم أخري، من تلك المحاولات، هي علاج AML باستخدام العلاج المشترك والذي يدخل فيه مثبطات IDH1/2، وعلاج كيميائي نموذجي معياري، أو إشتراك تلك المثبطات مع عقاقير تستهدف بشكل مباشر الإنزيمات الخاصة بعملية ميثلة DNA (شكل 10).



شكل (10) ميثلة DNA نتيجة الطفرات في خلية السرطان

في دراسة جديدة عن الوراثة المكتسبة والتي تحدث نتيجة لتضاعف DNA في خلايا السرطان، ومن ثم تتوارثها الأجيال، قام بإجراء تلك الدراسة علماء من مركز التنظيم الجينومي (GRC) Genomic Regulation Center، بالتعاون مع معهد جوسيب لأبحاث سرطان الليوكيميا Gosep Carreas Leukemia Research Institute (IJC) ،و معهد IGTP، نشرت في مجلة Science Advances في 16 من أغسطس 2017.

المعروف انه وتحت ضغط الإنقسام الخلوي المتسارع، سواء في الخلايا السرطانية أو في المرحلة الجنينية، يحدث أخطاء في النسخ، والذي نتيجته تغيرات جينية مكتسبة epigenetic، والتي ترتبط بفقدان الآلية الجزيئية، وكذلك ظهور جينات جديدة، والتي نتيجة ذلك سكون-كمون- بعض الجينات silencing genes. وخلال عمل الإنزيمات التي تقوم بعملية إعادة التصحيح لما يحدث في DNA من تحطم أو طفرات، يتبعها نشاط لبعض الجينات، وسكون لجينات اخري.

في تلك الدراسة، أوضح الباحثون، أنه يوجد بداخل الخلايا معقد البروتين مع DNA والمعروف بالهيتيروكروماتين heterochrmatin، وهو الذي يمنع تنشيط الجينات، أو يتركها تنشط حينما يتطلب ذلك بالخلية، ومن خلال ما قام به الباحثون من تجارب علي الدودة الحلقية، أوضح الباحثون من خلال النتائج التي حصلوا عليها، أنه عند غرز-إيلاج-جين صناعياً في الدودة فإن هذا الجين والذي كان وضعه الطبيعي في حالة سكون silencing، فإنه وبتأثير الهيتيروكروماتين، فقد حدث أن نشط هذا الجين بعد سكون، وذلك بعد التعرض لحدوث طفرات، والتي توارثتها اجيال، بما يؤكد أن التغييرات الجينية المكتسبة والتي قد تنتج بتأثير الظروف البيئية، مثل درجة الحراة قد تتوارثها الأجيال.

خريطة الجينوم البشري والسرطان:

منذ الخامس والعشرون من إبريل 2003، وهو يوم إتمام مشروع الجينوم البشري وإكتمال إكتشافه، والذي تبين من خلاله أن الجينوم البشري يحتوي 20-25 ألف جين، وإستطاع العلماء حتي الآن-2017-من التعرف علي وفحص 479 جين من جينات السرطان، لتحديد أي من هذه الجينات هو الأهم في إستهدافه ومن ثم إكتشاف أدوية جديدة لعلاج السرطان، وقد أسفرت مجهوداتهم عن إكتشاف 46 نوع بروتين جديد لها نشاط فعال في علاج السرطان.

منذ الإعلان عن الجينوم البشري، وتعمل الشركات المتخصصة في تحليل الجينوم لتحديد الجينات في الإنسان، وكذلك تحديد الجينات الوراثية خاصة التي ترتبط بالأمراض ومنها مرض السرطان والباركينسون، تتنافس تلك الشركات والمعامل عن طريق الأبحاث علي إكتشاف تقنيات سهلة وسريعة وكذلك قليلة التكاليف للتعرف علي ما يحتويه جينوم الإنسان من جينات تؤهله للإصابة بالأمراض، ومنذ 2014 وحتي الآن أصبح من المتاح التعرف علي التتابع الجيني sequence، للعينة تقريباً ما يعادل ألف دولار، وقد قام بعض المشاهير والأثرياء بتطبيق تلك التقنية ومعرفة ما يحمله جينوماتهم من جينات قد تؤدي إلي إصابتهم بأمراض مثل سرطان الثدي وهو ما حدث بالفعل مع الممثلة الشهيرة «أنجيلينا جولي» والتي وحسب نتائج التحليل قد أوضحت لها أنها تحمل جين سرطان الثدي، مما جعلها تخضع لعملية إستئصال للثدي والمبيض كإجراء وقائي لها.

نظراً لمحاولة العلماء البحث عن الجينات التي لها علاقة بأنواع السرطان الشائعة، فإن أبحاث السرطان هي بذلك اكبر مستفيد من رسم خريطة الجينوم البشري، حيث وعلي أساس التتابعات الجينية بالجينوم، يتم تحديد العلاجات المناسبة، حسب المواصفات، وحسب حالة كل فرد علي حدة، بمعني إكتشاف أدوية تفصيل علي مقاس كل مريض، كما أنه أصبح بالمستطاع أيضاً إختيار نوع العلاج الكيماوي المناسب والأفضل للمريض، وذلك عقب الجراحة التي تتم له لإزالة الورم السرطاني، ويعتمد هذا العلاج النموذجي علي بروفيل التعبير الجيني لأورام المريض، هذا إضافة إلي أن هذا العلاج نسبة الشفاء عن طريقه كبيرة، مع تجنب الآثار الجانبية قدر الإمكان.

أمثلة تطبيقية علي دور خريطة الجينوم البشري في علاج السرطان:

تطبيقات عديدة يستغل العلماء خلالها المعلومات المتوفرة عن خريطة الجينوم البشري في مجال الكشف عن وعلاج السرطان، من تلك التطبيقات ما يلي:

1-إكتشاف دواء جديد يعتمد علي التتابع الجينومي:

من التطبيقات التي تمت إستفادة من تتابعات الجينوم البشري، دواء يسمي «جليفيك»، إخترعه «بريتن دروكر» لعلاج الليوكيميا النخاعية المزمنة التي تصيب غالبا الأطفال، هذا الدواء، أثبت نجاح كبير في علاج هذا النوع من السرطان، وبالإضافة إلي أنه آمن، فإن آثاره الجانبية قليلة جداً. يعمل هذا الدواء علي تعطيل عمل بروتين هام وضروري، يجعل خلايا كرات الدم البيضاء تنقسم دون توقف، والمعروف من خلال الأبحاث، أن هذا البروتين يشترك في تكوينه إثنان من الجينات، ولذلك يعطل «جليفيك» هذا المسار، ومن ثم فإن نتائجه العلاجية تعتبر ناجحة بشكل كبير.

2-التعرف علي مسارات وإشارات خلايا السرطان:

بالنظر إلي خريطة جينوم السرطان من خلال نتائج بحث نُشر في مجلة العلوم Science في عددها 339 شهر «مارس 2013»، قام بإجراءه فريق بحثي علي رأسهم العالم برت فولجشتاين Bert Volgelstein، أوضحت نتائج البحث أنه في أغلب أنواع السرطانات التي تصيب الإنسان تكون عبارة عن عدد قليل من الجينات الجبال «mountains» (وهي جينات تتغير بنسبة مرتفعة في الأورام السرطانية) ، والكثير من تلك الطفرات عبارة عن تلال «hills» وهي جينات تتغير بصورة متغيرة وليست دائمة infrequently. وإستنتج الباحثون أنه حوالي 140 من تلك الجينات إذا حدث وتغيرت في صورة طفرات intragenic، تستطيع أن تحفز أو تدفع drive نحو التسرطن tumorigenesis، والسرطان النموذجي يحتوي من إثنين إلي ثمانية من تلك الجينات الموجهة «drive genes» التي تؤدي لحدوث الطفرات، أما باقي الطفرات فإنها عابرات والتي تعكس أو تشير إلي مميزات نمو إنتقائية. الجينات الموجهة driver genes يمكن تقسيمها إلي 12 بناء علي إشارات المسارات signaling pathways والتي سوف ينتج عنها تنظيم ثلاث عمليات حيوية أساسية وهامة وهي 1-مصير الخلية cell fate، 2-بقاء الخلية cell survival، و3-الحفاظ علي الجينوم genome maintenance ، لذا فإن معرفة خريطة جينوم الخلايا السرطانية تعد مرشد للعلماء لتطوير وإبتكار طرق وأفكار جديدة تخدم المحاولات المبذولة للقضاء علي ومحاربة السرطان.

كما إستنتج الباحثون، أنه في الأورام السرطانية الصلبة الشائعة في الإنسان، مثل سرطان القولون، وسرطان الثدي، وسرطان المخ، وسرطان البنكرياس، قد يحدث في تلك الأنواع طفرات في جينومات خلاياها بما يعادل تقريباً 33-66 جين، والتي من المتوقع ان تكون نتيجة ذلك حدوث تغيير في البروتينات الناتجة، كما يحث أن تقريباً 95% من تلك الطفرات تكون عبارة عن تغيير في قاعدة نيتروجينية واحدة one base مثل السيتوزين بدلاً من الجوانين، بينما باقي الطفرات تكون عبارة عن حذف أو إضافة-غرز-قاعدة أو عدد قليل من القواعد مثل CTT بدلاً من CT، ونتيجة للتغيير الذي يحدث في القواعد النيتروجينية، فإن 90% من التغييرات الناتجة لا تكون محسوسة بالمرة

بينما أكثر من سبعة ونصف في المائة من تلك التغيرات غير ملموسة أو بعبارة أخري لا اهمية لها، أما نسبة واحد وسبعة في المائة من تلك التغيرات في جينومات خلايا السرطان والتي تحدث في اماكن حساسة من الجينوم تلاصق بصورة وقتية الأماكن أو المواقع من الجينوم المسئولة عن شفرات التوقف **stop codons** أو شفرات البدء في النسخ **start codons**.

3-إكتشاف بروتينات جديدة متغيرة الشكل:

بعد إكتمال تحديد التتابعات الجينية في الجينوم البشري، قام العلماء بتتبع البروتينات التي تشفر لها الجينات حسب خريطة هذا الجينوم، أحد هذه البروتينات، ويسمي «فينكولين **vinculin**» وهو بروتين يستطيع تغيير شكله ثلاثي الأبعاد، مما يجعل الخلايا تتحرك من مكانها في الوسط التي تعيش فيه، بدلاً من أن تظل ثابتة في مكانها لا تبرحه، إعتبر العلماء أن قدرة البروتين تلك، هي بمثابة المفتاح لفهم آلية إنتشار الخلايا السرطانية خلال أعضاء الجسم، بما يلخص الدور الهام لبروتين فنكولين في إنتشار السرطان، ومن ثم فإن العمل علي تعطيل هذا البروتين، يعد بمثابة تعطيل ومنع إنتشار السرطان.

هذا ويقول العلماء أنه وراثة الجينات الطافرة والمُمهدة **predispose** للسرطان ليس معناه أن الشخص سوف يصاب بالسرطان، إنما ذلك يجعله اكثر إستعداداً وعرضة لحدوث السرطان من غيره-الذي لم يرث تلك الجينات الطافرة، وذلك إذا ما تهيأت له الظروف وتعرض للعوامل والمواد المسرطنة.

4-برنامج شامل عن التسلسل الجيني في السرطان المنتشر والمتقدم:

تحدث الطفرات بشكل كبير في السرطانات المنتشرة، مقارنة بالسرطان في مراحله الاولي، بما يفيد أنه يمكن عمل تصور عن رؤية شاملة ولحظية لمعرفة التتابع الجيني في السرطانات المنتشرة. في دراسة جديدة قام بها باحثون من المركز الشامل للسرطان بجامعة ميتشيجان، ونشرت نتائجها في مجلة **Nature** في أغسطس **2017**، حيث حصل الباحثون خلال تلك الدراسة علي عينات طازجة-جديدة-من ورم سرطاني **biopsy**، وذلك من اغلب المرضي قيد الدراسة، وبعد إستخلاصها، قام الباحثون بتحديد التسلسل-التتابع-الجيني لكل من **DNA** و **RNA** بالعينات، تم عمل مقارنة **DNA** في الأنسجة السرطانية مع التي بالأنسجة الطبيعية، وقد عكست النتائج أن اول **500** مريض الماخوذة من مرضي أورام سرطانية صلبة قيد هؤلاء المرضي في برنامج ميتشيجان للتسلسل الجيني السرطاني. بدأ البرنامج عام **2010**، ومن ثم تم تسجيل التسلسل الجيني في **DNA** و **RNA** للأنسجة السرطانية المنتشرة والأخري الطبيعية، وذلك حتي يتم التعرف أو تحديد التغيرات والفروقات التي بينهما، ومن ثم سوف تساعد الباحثون والأطباء نحو العلاج الصحيح، شمل البرنامج إختبار ادوية أورام مضبوطة بدقة حسب التسلسل الجيني لكل حالة سرطان.

أحد البرامج الشاملة الأولي هـو برنـامج Mi-ONCOSEQ، لتحديـد والتعـرف عـلي التسلسل الجيني في عينات الأورام، شمل البالغين فقـط المصـابون بالسرطانات الصـلبة، بالرغم من أنMi-ONCOSEQ متاح الآن لمرضي سرطان الدم البالغين والأطفال.

إكتشف الباحثون خلال تلك الدراسة، حدوث زيادة ملحوظة في عدد الطفـرات بـين مرضي السرطان المنتشر والسرطان في المرحلة الأولي، وتقريباً حدثت أكثر من طفرة في كل حالة سرطان منتشر، بما يعكس أن هذا السرطان في تلك المرحلة يعتبر عنيفاً وأكـثر شـدة علي المريض، وحتي العلاجات التي تم تصميمها لقتـل السرطان، سـاعدت وتسـببت في زيادة الطفرات. من اجل ذلك يعتبر تحديد والكشف عن تسلسـل RNA أحـد المفـاتيح الهامة في علاج السرطان مثل أهمية تسلسل DNA، بما يعنـي تكثيـف الجهـود للتعـرف وكشف العوامل الجزيئية التي تلعب دور في البيئة الدقيقة microenviroment للورم السرطاني، والتي من ثم تعزز وتسمح للسرطان للنمو والإنتشار، او الإفلات من ومقاومة العلاج.

عكست النتائج التي حصل عليها الباحثون عن التسلسل الجيني في DNA التغييرات الجينية التي حدثت في السرطان المنتشر، هذا وقد إكتشـف البـاحثون أيضـاً أن تسلسـل RNA، يسلط الضوء علي ما خفي من الآليات التي من خلالها تفتح أو تبـدا بهـا turn on عمل جينات السرطان، وكذلك تلك التي توقف turn off جينات السرطان، من اجل ذلك فإن تلك الإكتشافات سوف تساعد في التعرف علي الأهداف الكامنة-المختبئـة-التـي يـتم إسـتهدافها للعـلاج. هـذا وقـد أضـاف البـاحثون، أنـه بـالنظر إلي تسلسـل RNA ، وبفحص الخلايا المناعية في البيئة الدقيقة للورم السرطاني، والتـي تعطـي رؤيـة سـديدة، ومن ثم تجيب عن سؤال: لماذا يـنجح العـلاج المنـاعي مـع بعـض المـرضي، ويفشـل مـع مرضي آخرون؟.

هذا وإكتشف الباحثون خلال تلك الدراسة أيضاً، علامتين حصريتين للأورام المتشرة، خاصة به وتميزه، إحداها هي نمو وتجديد في الخلايا الورمية بصورة مهولة، والثانيـة هـي فقـدان الخلايـا لخاصـية التشـكل أو التمايـز، فبقيـت الخلايـا في صـورة خلايـا طلائيـة epithelium إلي خلايا متوسطة mesenchymal.

كما اكتشف الباحثون أيضاً ان 12% من مـرضي السرـطان المنتشرـ يحملـون طفـرات إنتقلت لهم بالوراثة، وهي ربع النسبة المتوقعة، تلك الطفـرات تـم تحديـدها والتعـرف عليها عن طريق عمل مقارنة DNA في الخلايا الورمية والاخري في الخلايا الطبيعية، وقد تبين ان ثلث-ربع الطفرات يعود لعملية تصحيح DNA وجدت بكثرة في القرود، وقد تم تصميمها لتكون جاهزة للإستهداف العلاجي، هذا وإجمالاً فإنه قد تم قيد تقريبـاً 2300 مريض في برنامجMi-ONCOSEQ ، وحتي الآن.

5-جينات إلتئام الجروح الطبيعية لإكتشاف علاجات للسرطان:

يوجد في كل إنسان جينات تساعد الجسم علي إلتئام الجروح بصورة طبيعية، لكن قام باحثون من جامعة ستانفورد بإكتشاف مقدرة الورم السرطاني علي تحويل تلك الجينات لتعمل ضد الإنسان، هذا وقد صرح «هوارد تشانج» رئيس فريق البحث، أنهم يتتبعون بالدراسة تلك الظاهرة، ومن ثم الوصول لفهم دور تلك الجينات، حتي يمكن إستغلالها في إكتشاف علاجات تقاوم السرطان، وعن طريق أخذ عينات من الورم السرطاني عبارة عن خزعة-بيوبسي-قام الباحثون بالكشف عن عن الجينات التي تقوم بدور في إلتئام الجروح، وفحص ما إذا كانت هي نفسها الجينات التي تنشط وتقوم بتكوين بروتين يساعد في نمو وتقدم السرطان.

أضاف الباحثون، ان جينات إلتئام الجروح تعتمد في عملها علي تكوين شرايين جديدة لتغذية الخلايا، تماماً مثل السرطان، بمعني ان بعض الأورام تستخدم قدرات الجسم الطبيعية-بروتينات إلتئام الجروح-لتساعدها في نموها وإنتشارها خلال أعضاء الجسم الأخري، ونفس الشيء يحدث عند بناء أوعية دموية جديدة والتي تلب دور هام في إلتئام الجروح، إلا أن الأورام لا يمكنها النمو دون تلك البروتينات، بدليل ما نشر من نتائج عن أنواع سرطانية مثل سرطان الكبد والتي تؤكد تلك الإفتراضات. لذلك قام العلماء بإكتشاف ادوية تعالج السرطان، تلك الأدوية تستهدف بروتينات إلتئام الجروح، حيث سهولة دراستها وفهمها، والتي تشبه إلي حد كبير تلك التي تكونها الأورام السرطانية.

6-أطلس جديد لخريطة جينات أمراض الإنسان لإكتشاف علاجات شخصانية:

باحثون من جامعة أبسالا Uppsala يرأسهم البروفيسور فريدريك بونتين أستاذ علم الأمراض «الباثولوجي» إستحدثوا أطلس جديد للجينات التي تتسبب في الأمراض التي تصيب الإنسانHuman Pathology Atlas ، تم تدشينه في 17 أغسطس 2017، مزود بتحليل لكل جينات الإنسان التي تدخل في السرطانات الأساسية والهامة، وكذلك فيه نتائج عن مستويات بروتينات التي تنتج من التعبير عن تلك الجينات، والتي تصاحب الإنسان طيلة حياته المرضية، هذا وأوضحت الخريطة الجينية والبروتينية تلك، الفروقات الشخصانية-الفردية-في السرطانات الواحدة، مؤكدة ضرورة السعي لإكتشاف علاجات شخصانية فردية تفصيل-لكل حالة مرضية ومضبوطة لها، مما سوف يعكس إيجابياً قوة تاثير تلك البيانات في هذا الأطلس علي العلاجات الجديدة التي سوف يتم إكتشافها مستقبلاً، هذه المعلومات تم نشرها في Science1.

إستخدم الباحثون بيانات من نتائج تحاليل 17 نوع سرطاني هام وأساسي من التي تصيب الإنسان، شملت 400 ألف حالة، وباستخدام برامج كمبيوتر فائقة، لفحص أكثر من 2.5 بيتابايت من المعلومات ماخوذة من أطلس جينوم السرطان وإختصاره TCGA كي ينتج أكثر من 900 ألف مشكلة plots والتي تصف مستويات كل من RNA والبروتين.

يحتوي الاطلس الجديد علي خمسة ملايين صورة تعكس بروتينات الأمراض، كما إختلفت تلك الدراسة عن الدراسات السابقة، في كونها لم تركز علي الطفرات الخاصة بالسرطان، لكنها ركزت علي تأثير تلك الطفرات علي التعبير الجيني ومن ثم الناتج البروتيني لها. أوضحت الدراسة أيضاً أن التعبيرات الجينية تختلف بين الأشخاص بعضها البعض-فردية-في السرطان الواحد، مما اتاح للباحثين في إيجاد معيار-مقياس-جينومي genome-scale لسرطان المرضي بغرض التعرف علي الجينات المفتاح في نمو هذه السرطانات، خاصة سرطان الرئة وسرطان القولون. ويأمل الباحثون من تلك النتائج، في إيجاد واسمات حيوية biomarkers تساعد أو تكون ضمن متطلبات إكتشاف علاجات جديدة وفعالة للسرطان.

في ذات السياق، وفي دراسة جديدة أخري، قام باحثون من SIB Swiss Institute of Bioinformatics في جامعة Lausanne and EPFL، ورأس فريق البحث Giovanni Ciriello، ونشرت نتائجها في مجلة Cancer Cell في 17 أغسطس 2017. أوضحت نتائج تلك الدراسة انه إعتماداً علي التغييرات الجينومية والتي تمنح خلايا الورم السرطانية مقاومة خاصة لبعض الأدوية، في الوقت نفسه، فإنها تعمل كنقطاط ضعف (كعب أخيل) لخلايا السرطان، يمكن للعلاج أن يبدأ من خلالها والتي تجعلها أكثر حساسية لبعض الأدوية الأخري، علي سبيل المثال، ومن خلال تتبع ألف خط خلوي لخلايا السرطان، أمكن للباحثين من التنبؤ بوقت حدوث الطفرات في جيناتRNF43 وARID1A وذلك في أورام القولون والمستقيم والمعدة السرطانية، والتي أثرت في جعل خلايا تلك الأورام اكثر حساسية لعقار يسمي VX-680، والذي يقوم بتثبيط إنزيم Aurora Kinase، هذا الإنزيم يشترك ويعمل علي نمو وتطور خلايا السرطان. إستخدم فريق البحث أغلب البيانات-المعلومات-الجزيئية وذلك للمقارنة

7-أطلس البروتين البشري لإكتشاف علاجات جديدة لسرطان الكبد:

دراسة جديدة قام بها باحثون من KTH المعهد الملكي لعلوم التكنولوجيا، ونشرت نتائجها في مجلة Molecular Systems Biology في أغسطس 2017. في تلك الدراسة إستطاع الباحثون التعرف علي أهداف حيوية من خلال جينات وبروتينات خلايا الكبد ومن تستهدفها العلاجات الجديدة لأمراض الكبد المزمنة، والتي لا تصاحبها آثار جانبية، ربط الباحثون بين مرض non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)، وكذلك مرض HCC وزيادة تخليق الدهون في أنسجة الكبد، والذي يؤدي إلي إستسقاء وتليف وسرطان الكبد. يعتبر تراكم الدهون في خلايا الكبد يؤدي إلي مرض hepatic steatosis، وهي مفتاح خصائص مرضNAFLD ، بينما المرض الناتج من السمنة أوالسكر أو إدمان شرب الكحول بصورة كبيرة، فيؤدي إلي حدوث مرض non-alcoholic steatohepatitis (NASH)، وإستسقاء وكذلك سرطان الكبد، واحياناً فشل كبدي. لذلك عمل المشروع السويدي المعتمد علي أطلس البروتين البشري مع مشروع Genotype-Tissue Expression (GTEx)، علي توفير المعلومات الهامة والأساسية للباحثين من أجل إكتشاف ذات كفاءة فائقة لعلاج امراض الكبد. ومن خلال المعلومات-البيانات-الموجودة باطلس البروتين البشري، تمكن الباحثون من التعرف علي بروتينات جينات خاصة بالكبد مرتبطة بمرضNAFLD مثل إنزيم الكبد pyruvate kinase (PKLR) وفي كرات الدم الحمراء أو في مرض HCC، مثل PKLR و patatein convertase subtilisin/Kexin type9 (PCSK9)

8-تشتيت الإيقاع في تضاعف الخلايا السرطانية:

النيوكليوتيدات هي لبنات أو وحدات البناء في الخلايا، تلك النيوكليوتيدات تنتج عن طريق إنزيم يسمي RNP، وحتي الآن لم يتوصل العلماء إلي كيفية عمل أو إيقاع هذا الإنزيم، إلا أن باحثون من كلية الصحة وعلوم الطب في كوبنهاجن، يرأسهم البروفيسور Jiri Lukas قاموا برسم خريطة-خرطنة-يشرح نظام تدفق النيوكليوتيدات، والتي تتبع نفس ومع إيقاع rhythm تضاعف DNA الخلية، ومن ثم تقوم الخلية بتنظيمهما معاً في صف واحد. إكتشف فريق البحث، ان الخلية تتفاعل مع حتي أدني تغيير صغير في تدفق النيوكليوتيدات وحركتها، وإذا حدث وتعثر تدفقها هذا من خلال قلة إنتاج النيوكليوتيدات المطلوبة لبناء DNA خلال عملية التضاعف، فإن إشارة كيميائية «متفاعلة مع الأكسجين reactive oxygen species (ROS)» تقوم مباشرة بنشر الرسالة، حتي يحدث إبطاء في معدل تضاعف DNA بالخلية، هذا الإتصال والذي يتم بين مصدر إمداد النيوكليوتيدات وتضاعف DNA ، يشمل وسيط من البروتين يسمي PRDX2، هذا البروتين يحس ويتفاعل مع التحذير الذي ينبأ بالتغيير في تدفق النيوكليوتيدات، لذا فإنه عند حدوث هذا التحذير، يقوم بروتين PRDX2 بتحرير معجل التسريع من DNA ويسمي TIMELESS، وهو ما يؤدي إلي الإبطاء من سرعة تضاعف DNA، كي يتماشي ماحدث من بطأ في تدفق النيوكليوتيدات، حتي يعطي الخلية فرصة لإنتاج المزيد من النيوكليوتيدات، كي تعود الخلية لنفس الإيقاع السابق في تخليق DNA، وهذا الإنسجام والإيقاع المنضبط، يتم في الخلايا الطبيعية دون أية أخطاء في نسخ الجينوم. هذا الإكتشاف، يسلط الضوء علي تلك العقبات، خاصة في السرطانات، والتي يري الباحثون، أنه وعن طريق تعطيل الإشارة الكيميائية التي تضبط إيقاع تدفق النيوكليوتيدات مع تضاعف DNA ، حيث تحذر من النقص في إنتاج النيوكليوتيداتن كي يبطأ DNA في تضاعفه، سوف يؤدي وقف نشاط تلك الإشارة إلي إعاقة الخلايا السرطانية علي النمو، حيث ان الجينوم الموجود بكل خلية سرطانية، به مطبات أو عقبات يجب أولاً تصحيها أو التغلب عليها، الأمر الذي يحتاج إلي وقت حتي يتم ذلك، فيجعل الخلايا السرطانية، أبطأ من الخلايا السليمة في الإنقسام،

9- تسكين جين غير مشفر يمنع تطور ونمو السرطان:

في دراسة جديدة نشرت نتائجها في مجلة «الخلية Cell » في ديسمبر 2017، والتي قام بإجرائها علماء من المركز الشامل للسرطان بجامعة ميشيجان، تناولت الدراسة إكتشاف جين جديد من الجينات -الخردة-أي التي لا تشفر لبروتينات junk gene ، لكن له تاثير مباشر علي خلايا السرطان، ومن ثم تبين من خلال الدراسة أنه بالإمكان تسكينه silencing أنه يوقف نمو الورم السرطاني. المعروف ان إجمالي الذي يتم نسخه من الحامض النووي RNA كل الجينوم في DNA الخلية يسمي trnscriptome، ويختلف من خلية لأخري أي حسب نوع الخلية. لذلك وعن طريق فحص الحامض النووي RNA المنسوخ، بإمكان الباحثون التعرف علي كيف ومتي تعمل switched on أو تتوقف عن العمل switched off الجينات الموجودة علي الجينوم في الخلية. يتم نسخ جينوم الخلية DNA أحماض نووية رسول mRNA تحمل شفرات لتكوين بروتينات مختلفة حسب الشفرة

كما تنسخ احماض نووية RNA أخري لا تشفر لبروتينات، والأجزاء من الجينوم التي لا تشفر-وهي واسعة علي الجينوم-تسمي خردة junk DNA أو المادة السوداء، نظراً لأنها ما زالت مبهمة بالنسبة للعلماء ولا يعرف عنها إلا القليل جدا. الاحماض النووية التي لا تشفر «IncRNA» وهي تتشابه في الفئران وبعض الأسماك مثل zebra fish والإنسان، وكذلك تقوم بدور في بيولوجيا الخلية والصحة والمرض فيها. أطلق العلماء علىIncRNA مصطلح Testis-associated Highly-conserved Oncogenic long non-coding RNA (THOR) كما وجد العلماء أنها ثابتة في الإنسان والفئران وzebra fish ، وقد امكن دراسة النموذج الموجود فيzebra fish حيث وجد العلماء أنه يعبر بقوة highly expressed في بعض السرطانات، خاصة سرطان الجلد وسرطان الرئة ، كما تبين أيضاً أنTHOR تلعب دوراً مباشراً في نمو وتطور السرطان، ومن ثم عن تسكينها silencing تثبط نمو السرطان، مما جعل العلماء يفترضون أنTHOR سوف تكون هدفاً للعلاجات السرطانية الفعالة حيث أنها سوف لا تتعارض او تتداخل مع الخلايا السليمة.

طريقة أوريون Orion الجديدة لتحديد الطفرات المسببة للسرطان الوراثي:

يعرف أن 2% فقط من جينوم الإنسان معروف ومفهوم للعلماء، هذا الجزء الصغير يحتوي 20 ألف جين تشفر لصنع البروتينات بالخلية، بينما 98% المتبقية من جينوم الإنسان يشار إليها بيولوجياً بأنها «المادة السوداء dark matter» وذلك لغموضها مثل الفضاء، لذلك يعتبرها العلماء-إفتراضاً- أنها هي التي تحتوي علي الجينات الهامة والتي هي وراء أمراض وراثية مثل السرطان والسكر والقلب وإضطراب الأعصاب مثل مرض الحثل العضلي، لذلك يسعي العلماء لدراسة والتعرف علي جينات منطقة المادة السوداء، ودراسة التأثيرات البيئية التي تقوم بتغييرها.

في كلامه عن طريقة أوريون Orion الجديدة أوضح البروفيسور «دافيد جولدشتين» مدير معهد الطب الجينومي بجامعة كولومبيا، أن العلماء جاهزين لإلتقاط تقنية أوريون الجديدة والتي يتم من خلالها كشف غموض جينات المنطقة الغامضة بالجينوم وهي تمثل 98% من الجينوم، والتي إكتشفتها جامعة كولومبيا، ونشرت نتائجها في مجلة PLOS One في 11 من أغسطس 2017، تلك الدراسة تبين منها أنه يمكن التعرف علي طفرة واحدة قد تسبب مرض نادر ومدمر مثل الحثل العضلي muscle dystrophy، أصبح وشيكاً، حتي الآن تم كشف غموض الكثير من تلك المادة السوداء بالجينوم، كما أصبح من السهل تفسير سبب توارث بعض الأمراض مثل السرطان بين العائلات، وكذلك مرض العته dementia، تلك الأمراض التي يعتقد الباحثون أن مفتاح الحل لها يكمن في منطقة المادة السوداء أو ما يسمي «الجينوم الأسود» الغير مشفرة علي الجينوم، كما تفسر سبب فشل معظم الباحثون في إيجاد علاجات أو تفسيرات توضح تلك الامور.

بالرغم من معرفتنا أن الجينوم الغير مشفر يقوم بتنظيم الجينات المشفرة، فإن تفاصيل ذلك ما زالت غامضة، وحتي نتائج التتابعات الجينية لتلك المنطقة تعتبر معظمها دون تفسير، من اجل ذلك يبحث معظم العلماء فقط عن الطفرات التي تسبب الامراض، ويقصرون أبحاثهم علي الجينات التي تشفر للبروتينات، ولذلك يعتبرونها الجزء الفضي في الجينوم.

تعتبر تقنية أوريون Orion الجديدة أنه تساعد في البحث والتعرف علي الطفرات الممرضة في منطقة الجينات الغير مشفرة، حيث تم إكتشاف تلك الطريقة بالقيام بمقارنة جينوم الإنسان الكامل في 1662 من الناس، وتم خلال تلك المقارنة دراسة التغييرات الضئيلة في مواقع –مناطق- من DNA لا تخضع للتغيير intolerant، والتي تفسر ما يحدث من خلال الطفرات في تلك المناطق والتي تكون مسئولة عن حدوث الأمراض، مقارنة بالمواقع السهلة tolerant، تم تأكيد تلك النتائج عن طريق عمل خريطة جينية لتلك المواقع في طفرات معروفة مسبقاً أنها غير مشفرة، والتي تشير ان أكثر من 90% من التغييرات الجينية في المجتمعات البشرية ترتبط بالأمراض الشائعة الحدوث، تقع بعيداً عن تلك الجينات.

هذا ويوجد ملايين من المواقع الكامنة علي الجينوم دون معرفة وظيفتها، أضاف جولدشتين أن طريقة أوريون لم تكتمل بعد، حيث يلزم التعرف علي الكثير من الجينات الأخري، والكثير في طريقها للتعرف عليها عن طريق التعرف علي التتابع النيوكليوتيدي لها، مما سوف يساعد في حل الغموض الذي يحيط بتلك المادة السوداء بصورة كبيرة.

تكنولوجيا جديدة للتعرف علي طفرات جينات سرطان المخ:

باحثون من مركز السرطان في جامعة ييل Yale إستخدموا تكنولوجيا جديدة للتعرف علي التجمعات من الطفرات والتي تسبب سرطان المخ العنيف والمميت جليوبلاستوما (GBM) glioblastoma multiforme، والذي يتم علاجه حالياً باستخدام العلاج الإشعاعي radiotherapy والعلاج الكيماوي باستخدام تيموزولاميد temozolomide ، لكن في تلك الدراسة وبعد التعرف علي الطفرات الجينية التي تشترك في حدوث هذا السرطان، فقد تتغير تلك الإستراتيجية في العلاج. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Neuroscience وذلك في 14 أغسطس 2017.

المعروف ان سرطان المخ يرتبط بأكثر من 223 جين منفرداً، إلا أنه في تلك الدراسة، تبين أن السبب هو عدد من الطفرات الجينية المشتركة وليس جين واحد، إستخدم فريق البحث تقنية التعديل الجيني «كريسبر CRISPR» وتكنولوجيا تسمي المسح التكنولوجي، وذلك من اجل التعرف علي الطفرات الجينية التي تشترك جميعاً في هذا السرطان العنيف، ومن خلال تتبع أكثر من 1500 طفرة جينية في فئران التجارب، تعرف الباحثون علي عدد من الجينات تشترك في حدوث هذا السرطان شملت جينات، -B2m Nf1. MII3-Nf1 and Zc3h13-Rb1، تلك الجينات تعمل معاً مما يؤدي لحدوث سرطان المخ جليوبلاستوما، هذا إضافة إلي أن الباحثون إكتشفوا حدوث طفرتين في جينات هي Zc3h13 and Pten، تلك الطفرات تؤثر علي التعبير الجيني لطفرات جين Rb1، والتي تزيد من مقاومة هذا السرطان العنيف للعلاج الكيماوي، تلك النتائج سوف تساعد الباحثون في إكتشاف علاجات وأدوية تفصيل لكل حالة مرضية بمفردها، مما سوف يزيد من فرصة الشفاء من هذا السرطان.

كريسبر مع الكمبيوتر وثورة في التعرف علي نقاط الضعف للخلايا السرطانية:

في بحث نشر في مجلة نيتشر للوراثة Nature Genetics في 30 اكتوبر 2017، عن نظام تقنية التعديل الجيني «كريسبر-كاس9 أو CRISPR-Cas9» واستخدام الكمبيوتر معاً في تقنية أو طريقة تسمي سيريس CERES، والتي يحدث من خلالها التعديل الجيني علي مستوي الجين، ومن ثم تمكن من التعريف بالجينات الضرورية لنمو وبقاء خلايا السرطان، كي تكون الهدف عند إنتاج عقاقير مضادة للسرطان، وقد كانت نتائج الدراسات السابقة بتقنية التعديل الجيني بتقنية كريسبر كاس9، من خلال تكسير DNA ، فيحدث خلالها تداخل ومن ثم يعطي نتائج إيجابية كاذبة خادعة في عدد النسخ التي حدث فيها تكبير amplification، في المقابل فإنه في تلك الطريقة الجديدة « سيريس CERES» إستطاع روبين ميرز Robin M Meyers وزملاءه من تطبيق تلك الطريقة المبرمجة بالكمبيوتر، وإستطاعوا من خلالها حساب بدقة مستويات الإعتماد الجيني الناتج من تقنية كريسبر-كاس9، والضرورية لتظهر أثناء حساب عدد النسخ الجينية الخاصة، ومن ثم التعرف علي الخريطة الجينية الخاصة بجينات السرطان، والتي من خلالها تم عمل مقياس جينومي عن طريق تقنية كرسبر-كاس9 علي 342 خط من خلايا سرطانية، وبعدها تم تطبيق طريقة سيريس CERES علي مجموعة البيانات الناتجة، ومن خلال نتائجها، تناقصت كثيراً النتائج الإيجابية الكاذبة، وكذلك تم أيضاً تقدير وحساب نشاط sgRNA لمجموع النتائج التي حصل عليها روبين وزملاءه، وأيضاً علي النتائج التي نشرت في السابق

والمختلفة عنsgRNA ، والتي ساعدت تلك الطريقة في التعريف بنقاط الضعف الموجودة في السرطانات بصورة متخصصة لكل نوع سرطاني، والتي من ثم يسهل بعد ذلك إستهدافها.

كريسبر لتحديد بصمة الطفرات التي تحدث في السرطان:

الطفرات التي تحدث وبسببها ينشأ السرطان او يحدث له تطور ونمو، تلك الطفرات لها بصمة خاصة حسب نوع السرطان، والبصمة موجودة في جينومات خلايا السرطان، والتي تفسر شدة السرطان، كما يساعد التعرف علي وتحديد تلك الطفرات في تشخيص حالة السرطان. وفي دراسة جديدة إستخدم فيها الباحثون إستراتيجية-تقنية-كريسبر-كاس9 لتحديد نشأة ومكان الطفرات علي جينومات خلايا السرطان، حيث تقوم بحذف الجينات المفتاح لإصلاح DNA في عضيات القولون organoids ، يعقبها تحديد تتابع القواعد في الجينومات بعد تطبيق تقنية كريسبر، إكتشف الباحثون من خلال النتائج، حدوث تراكم لطفرات عضيات القولون organoids، حيث نقص في جين تصحيح الخطأ mismatch repair gene والذي يسمي MLH1، وهو جين يتم تحريكه ودفعه عن طريق الأخطاء التي تحدث أثناء التضاعف، هذا ويعتبر نموذج مثالي لأشكال نقص تصحيح الخطا في سرطانات القولون، هذا ويعتبر تطبيق تقنية كريسبر-كاس9 علي الجين الممهد لحدوث السرطان والمسمي NTHL1، وهو جين يشفر لبروتين الإصلاح الذي يقطع في القاعدة بالجين، ومن ثم يعكس بصمة الطفرة 30، والتي سبق ورصدها العلماء في جينوم خلايا سرطان الثدي، تلك البصمة 30، يمكن أن تنشأ أيضاً من طفرات الخط الخلويNTHL1 ، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «العلوم Science» في 13 أكتوبر 2017.

آلية نمو و تطور السرطان:

كشف علماء من جامعة نورث كارولينا University of North Carolina Health Care عن الغموض الذي كان يحيط إنزيم له دور هام في تطور السرطان ويوضح آلية حدوثه، هذا الإنزيم موجود في جميع الكائنات الحية، ماعدا البكتريا، هذا الإنزيم هو Set2، وهو هام لنسخ الجينات التي تقوم بمهمة تخليق خيوط RNA من DNA وذلك في الخلايا. إكتشف الباحثون أن هذا الإنزيم له دور هام في حفظ وكذلك استمرار عملية النسخ transcripton بصورة صحيحة وذلك عندما تكون الخلية تحت إجهاد stress من أي نوع (مثل السرطان)، وبدون هذا الإنزيم فإن الخلايا التي تكون تحت الإجهاد في صورة نقص المواد الغذائية nutrients، فإن الخلية تبدا في عدم نسخ تلك الجينات، ومن ثم تحرم الخلايا من أن تتكيف مع المتغيرات التي تواجهها وذلك في ظل هذا الإجهاد.

تناولت الدراسات الأولية منذ خمسة عشرة عاماً دور وأهمية هذا الإنزيم «Set2» ، وفيها وجد Strahl وآخرون، أن إنزيم Set2، يعمل عن طريق الإرتباط بجزيئات تعرف «مجموعات الميثيل methyl groups» وذلك من اجل تثبيت وتدعيم بروتين الهيستون حول DNA، وهذا الإنزيم Set2 الموجود في الخميرة والكائنات الأقل رقياً-ما عدا بدائيات النواة مثل البكتريا-ويتشابه مع نظيره في جميع الكائنات الراقية من النباتات والحيوانات، وكذلك يتشابه مع نظيره في الإنسان ويسمي SETD2 والذي وجد متطفراً في الخلايا السرطانية، وتسمي عملية إرتباط الإنزيم بمجموعات الميثيلين بالميثلة methylation، وتلك العملية التي يقوم بها هذا الإنزيم وهي «ميثلة الهيستون histone methylation» تدخل في باب أو تحت مسمي «جودة المنتج أو quality control لعملية النسخ الجيني.

عموماً تبدأ start عملية النسخ الجيني بنقطة في بداية الجين، ثم تستمر حتي تصل إلي الأمر الذي يشير إليها بالتوقف stop وذلك للحصول علي نسخ كامل من RNA، لكنه وفي غياب عملية ميثلة الهيستون والتي تتوقف في وجود إنزيم Set2، فإن عملية النسخ تلك تبدأ من مكان خطأ-ليس البداية، وإنما بدلاً من ذلك تبدا من وسط الجين، ولذلك تكون النتيجة نسخ خطا تسمي «Cryptic» من RNA والتي تتعارض مع العبير الجيني العادي normal expression، مما يؤدي إلي أن تتحول الخلايا إلي سرطانية. تلك النسخة Cryptic من RNA والتي تتكون في ظل وجود الخلية تحت إجهادstress ، وكان من المعروف سابقاً أن ميثلة الهيستون عن طريق إنزيم Set2 له تأثير في جذب إنزيم آخر كي يمحو ما يسمي بالإشارة الكيميائية chemical tags الموجودة في منتصف الجين، وإلا فإن نتيجة عملية النسخ سوف ينتج عنها نسخ جديدة في داخل نفس الجين، لذا قام Strahl وزملاءه بإفتراض أن إنزيم Set2، موجود في الأساس من اجل حماية أو حراسة guard ضد عمليات النسخ الغير طبيعية والضارة للخلايا الموضوعة تحت الإجهاد، وكذلك في ظل وجود نسخ خطأ cryptic تمثل نقطة ضعف للخلايا.

دراسات جديدة تفسر آلية إنتشار السرطان:

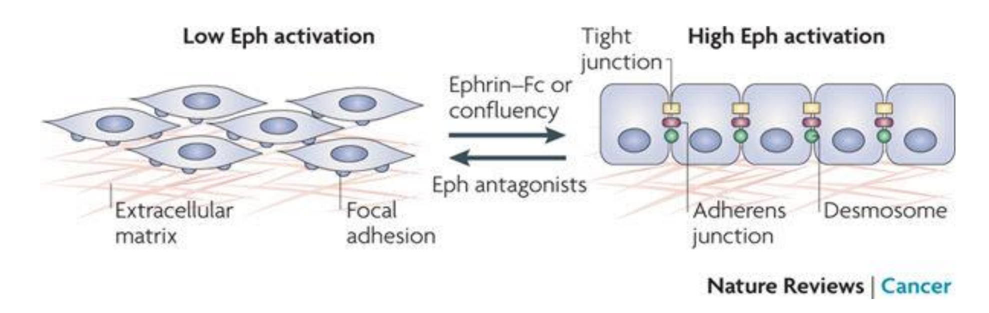
العديد من الدراسات الحديثة عن آليات تفسر كيفية إنتشار السرطان، والذي أخطر مرحلة في السرطان، حيث يصعب معها العلاج، من تلك الدراسات ما يلي:

1-في دراسة حديثة عن إنتشار السرطان، قام بها باحثون من جامعة University of Freiburg، ونشرت في مجلة PLOS Genetics، خلال يونيو 2017، إستنتج من خلال النتائج التي حصل عليها فريق البحث من أن إنتشار السرطان تأتي إشاراته signals من الأنسجة المجاورة، وذلك نتيجة حدوث تلف في DNA الخلايا المصابة نفسها، ومن ثم تكوين السرطان قد ينتشر إلي اماكن أخري بالجسم، وفي تلك الحالة يسمي «الورم السرطاني الثانوي secondary tumor» وقد وجد العلماء أن من وراء ذلك وجود خلايا جذعية stem cells، في الأنسجة المجاورة تأتيها الإشارات من الخلايا السرطانية تحثها علي تكوين الأورام السرطانية.

كان العلماء قد إهتموا بدراسة الدور الهام الذي يقوم به عامل النسخ «FOXO» والذي يعمل كسويتش جيني genetic switch، بحيث أن تنشيط عامل النسخ هذا يؤدي إلي تقوية ضغط المقاومة الخلوية لإنتشار السرطان في كائنات عديدة، وكان عامل النسخ FOXO قد اطال من عمر أحد انواع الديدان الحلقية roundworm C.elegans»»، حيث من خصائصه تثبيط السرطان. كشف فريق البحث عن أن سرطان الدم «لوكيميا leukemia» يوجد به انواع مختلفة من عامل النسخ FOXO، تقوم بوظائف علي النقيض من صورتها الطبيعية السابقة، بحيث تعمل كجينات سرطان oncogene، لذا فكر الباحثون في دراسة هذا العامل FOXO ودوره في تطور ونمو السرطان مستخدمين في ذلك الدودة الحلقية C.elegans، لأنها دقيقة الحجم (طولها ملليمتر واحد)، وسهلة التداول بالمعمل، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، تبين أن نشاط عامل النسخ FOXO كان كافياً لتطور وتكوين السرطان في الخلايا الجذعية، وعندما قاموا بفحص وتحليل الإشارات التي تحث علي تحويل الخلايا الجذعية إلي سرطانية، إكتشف الباحثون ان تلك الإشارات لا توجد في خلايا السرطان نفسها، لكنها تاتي من الانسجة المجاورة، ومن ثم تصل للخلايا الجذعية محولة إياها إلي سرطانية بتأثير تلك الإشارات، كما وجد فريق البحث ان تلك الإشارات بجانب صدورها من جينات السرطان المعروفة، فإنها تصدر أيضاً من جينات أخري تم تحديدها في الدودة الحلقية C.elegans، وكانت تقريباً حوالي 20 ألف جين مسئولة عن حدوث وتكوين السرطان فيها، لذا يعمل الباحثون جهوداً حثيثة لكشف النقاب عن طبيعة تلك الإشارات، حيث يوجد مثلها في الإنسان، إلا أنهم إفترضوا من خلال النتائج، أن إنتشار السرطان يمكن حدوثه دون أن يسبقه في مكان نخر بالجسم تكون سرطان أولي primary tumor، وفي الحقيقة كما يقول العلماء فإنه تقريباً ثلث كل أنواع السرطانات التي تنتشر، لم يكتشف بثرة أولم يتكون بالفعل سرطان أولي لها.

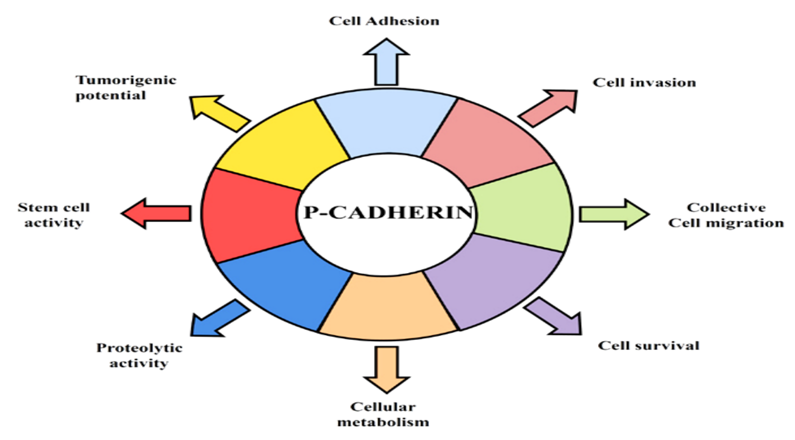
2-في دراسة أخري، قام بها باحثون من معمل Computional Cell and Molecular Biology بمعهد فرنسيس كريك، بدراسة بروتينات موجودة بسطح الخلايا تسمي إيبرينز ephrins، ومستقبلاتها علي خلايا أخري وتسمي Eph وذلك في العديد من الأنسجة في المجتمعات والخطوط الخلوية المختلفة، وعندما تلتقي الخلايا المختلفة معاً، ترتبط بروتينات إيبرينز ephrins مع مستقبلاتها علي الخلايا الأخري Eph، ومحفزة عمل إشارات داخل كلا نوعي الخلايا، ومن ثم تمنع إختلاطهم وتماسكهم، الامر الذي جعل فريق البحث يقوم بتعليم labeled بروتيناتephrins ، ومستقبلاتها باستخدام مواد فلورسنتية مختلفة الألوان لتتبعها وفحصها تحت الميكروسكوب عند مزج الخلايا المختلفة معاً، ومن خلال القياسات والنتائج التي حصلوا عليها، قاموا بعمل نموذج من كمبيوتر يحاكي تفاعلات الخلايا المختلفة معاً، وذلك لفهم كيفية تمايزها عن بعضها.

إكتشف الباحثون، من خلال برامج الكمبيوتر، أنه عندما يقل مستوي جزيء بالخلايا يسمي N-cadherin، والذي عندما يكون في مستواه العادي يعمل علي تماسك الخلايا المختلفة مع بعضها، ويجعلها لا تنفصل وهو الوضع الطبيعي في الخلايا السليمة، في المقابل فإن تدني مستواه بالخلايا لا يحدث إلا في السرطان المنتشر، لذلك خلص الباحثون من تلك الدراسة، أن بروتينephrins ومستقبلاتها يعملا علي حفظ الخلايا في مكانها الصحيح بالأنسجة المختلفة، هذا وقد سلطت أيضاً الدراسة الضوء علي دور N-cadherinالهام في حفظ تماسك الخلايا، ومن ثم فإن فهم عمل الإشارات الخاصة بهذه الجزيئات، سوف يساعد في توضيح الشيء الخطأ الذي يتم في الخلايا السرطانية والذي يسمح لها بعبور الحدود والإنتشار خلال أعضاء الجسم، شكل (11)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة The Journal of the Royal Society Interface في يوليو 2017.



شكل (11) يبين دور إيبرين في تماسك الخلايا

3-قام باحثون من جامعة كاليفورنيا ومعهد أبحاث السرطان بجامعة نوتر دام Notre Dame. Harper Cancer Research Institute بدراسة الآليات الجزيئية التي ينتشر من خلالها السرطان، بهدف إيجاد فرص علاجية جديدة، ونشرت نتائجها في مجلة Oncology في يونيو 2017. إستخدم الباحثون في تلك الدراسة التصوير الحي بالميكروسكوب الإلكتروني، وذلك لدراسة نشاطات الخلية التي ترتبط بزيادة ونجاح عملية إنتشار السرطان، والتي شملت مجموعة بروتينات تساعد الخلايا في تماسكها بعضها البعض، هذه البروتينات تسمي «كادهيرينات cadherins» ، ولأن هذه البروتينات عن طريقها وبمساعدتها تتمكن خلايا السرطان من أن تثبت نفسها anchore في أماكن جديدة بالجسم، لذا فكر العلماء في إمكانية إعاقة وتشتيت عملية إنتشار السرطان، عن طريق إيقاف عمل وتعطيل وغلق block هذا البروتين الوسيط في ربط وتماسك الخلايا وهو كادهيرين cadherin . ركز الباحثون علي سرطان المبيض ovarian cancer، هذا السرطان في بدايه إنتشاره تصدر منه خلايا بصورة مفردة أو في مجموعات تسمي multicellular aggregates (MCAs)، وذلك في الحوض pelvis والبطن abdomen، ولدراسة كيفية حدوث عملية إنتشار الخلايا السرطانية بالضبط، قام الباحثون بقياس quantitative التفاعلات التي تتم بين الخلايا سرطان المبيض الحرشفية epithelial ovarian cancer (EOC)، ومتابعة نموذج البطن ثلاثي الأبعاد لجدار البطن، حيث شاهد الباحثون من خلاله، أنه عندما تكتسب خلايا EOC بروتين يسمي N-cadherin (Ncad)، يصاحب ذلك حدوث شيء في خلايا EOC في الإنسان، حيث أن تلك الخلايا يمكنها بذلك إختراق والإلتصاق بجدار البطن، واكثر من ذلك، يحدث إختفاء فيMCAs وذلك قبل عملية الغزو invasion التي تحدث من خلاياEOC والتي تحدث علي مستوي الخلية الواحدة واوضحت الدور الهام الذي يلعبه Ncad في إنتشار سرطان المبيض، وذلك عن طريق إستراتيجية علاجية جديدة يمكن من خلالها تثبيط إنتشار السرطان (شكل 12).



شكل (12) دور بروتينات كادهيرين في إنتشار السرطان

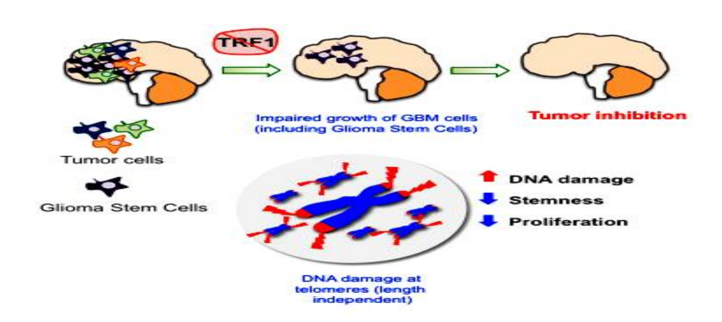
هذا، وعندما درس الباحثون إستجابة الخلايا لإنتاج إنزيم Set2 في ظل وجودها تحت إجهاد نقص الغذاء، لذا يخطط الباحثون في عمل أبحاث أكثر في هذا الموضوع وذلك لدراسة والإجابة عن سؤال وهو لماذا تزداد عملية النسخ الخطا cryptic بصورة مفاجئة وذلك عند وضع الخلايا تحت إجهاد نقص الغذاء، وأيضاً لمعرفة واهمية الدور الذي يقوم به إنزيم Set2 كحارس لأمن وأمان عملية النسخ خلال كافة أنواع الإجهادات التي تتعرض لها الخلايا، والتي يعتقد العلماء أن إنزيم SETD2 في الإنسان والذي يماثل إنزيم Set2، يعمل كمثبط للسرطان، عن طريق إيقافه لعمليات النسخ الغير مناسبة أو الغير طبيعية التي تحدث في الخلايا، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell Reports خلال يونيو 2017 .

4-كيف تبدأ خلايا السرطان في الإنتشار؟

لأن السرطان المنتشر مسئول عن معظم (90%) من حالات الوفيات جراء أمراض السرطان، ومن ثم فإنه الكشف عن وتسليط الضوء كيفية بدء الخلايا السرطانية في الإنتشار، يُعد وسيلة أو للتوصل إلي طرق أو علاجات لإيقاف إنتشار السرطان وبالتالي التقليل من حالات الوفيات. في تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من جامعة كاليفورنيا بسانديبجو UCSD،ونشرت نتائجها في مجلة Nature Communications، في نوفمبر 2017، وفيها كشف الباحثون عن وتعرفوا علي الظروف المحيطة بالورم السرطاني الأولي، والتي تجعله وتدفعه علي أن ينتشر إلي مناطق أخري بالجسم، وهي في الأغلب العظام والكبد والرئة، حيث تجعل الحالة المرضية بعد إنتشار السرطان صعبة العلاج سواء بالكيماوي أو بالإشعاع. قام فريق البحث ببناء نخاع كولاجيني ثلاثي الأبعاد 3-D collagen matrix محاكاة للواقع، حيث تساعدهم في الإبحار وتتبع حركة وكذلك هجرة -إنتشار metastasize- الأنواع المختلفة من خلايا السرطان في الإنسان، ومن خلال الفحص، كشف الباحثون عن قيام الخلايا السرطانية بتكوين بيئة كثيفة حولها، تلك الظروف تعمل علي تنشيط مجموعة من الجينات بما يسمي «التكيف الجيني gene module » والتي اطلق الباحثون علي تلك الظاهرة إسم collagen-induced network phenotype (CINP)، تبين للباحثين أن هذا التكيف الجيني يقوم بالتعجيل من عملية تسمي vascular mimicry وهي عبارة عن تكوين أوعية دموية جديدة، ضرورية لتبقي علي خلايا السرطان حية، وتساعد في إنتشاره، بعد ذلك قام الباحثون بفحصCINP في أنواع عديدة من السرطانات المختلفة، وتبين من خلال النتائج ان بإمكانهم استخدامCINP للتنبؤ عن مدي إنتشار السرطان وذلك من خلال فحص تسعة انواع سرطانية مختلفة، شملت سرطان الثدي، وسرطان البنكرياس، وسرطان الرئة، هذا وقد إستطاع الباحثون أيضاً بالتنبؤ بالفترة التي يمكن أن يعيشها المرض بأي من تلك السرطانات التسعة، ويأمل فريق البحث من خلال الكشف عنCINP أن يساعد العلماء في إيجاد طرق أو عقاقير توقف إنتشار السرطان، ومن ثم تجنب المرضي الآثار الجانبية العنيفة جراء استخدام العلاج الكيماي أو العلاج الإشعاعي.

5-آلية جديدة لإيقاف إنتشار سرطان المخ:

دراسة جديدة لإيقاف توغل وإنتشار سرطان المخ العنيف «جليوبلاستوما» والتي سوف تزيد من فرصة بقاء المريض حياً فترة اطول، في تلك الدراسة تم الكشف عن وجود بروتين في قمة الكروموسومات يسمي telomeric repeat binding factor1 (TRF1)، عند تثبيط هذا البروتين، يؤدي إلي توقف نمو وإنقسام خلايا سرطان الميورين murine وسرطان المخ في الإنسان، لذلك قامت ماريا بلاسكو، رئيس فريق البحث، وزملاءها بالمركز القومي الأسباني لأبحاث السرطان CNIO في مدريد، بعمل تلك الدراسة والتي نشرت نتائجها في مجلة Cancer Cell في نوفمبر 2017، المعروف أن خلايا سرطان المخ جليوبلاستوما تنمو في صورة تشبه النجمة ومن ثم تسمي «أسترو astrocytes» ويحتوي ورم المخ السرطاني علي خلايا جذعية تسمي glioblastoma stem cell (GSCs)، تلك الخلايا الجذعية هي المسئولة عن عودة نمو واستمرار السرطان. تحتويGSCs علي نسبة مرتفعة من بروتينTRF1 ، وهو بروتين ضمن مكونات معقد بروتيني يسمي «شيلترين sheltrin» والذي يعمل كحارث لبروتين تيلوميرز الموجود علي رأس كل كروموسوم-مثل القلنسوة-من أجل حماية الكروموسوم. يقومTRF1 بدور هام ومحوري في نمو وإعادة تجديد خلاياGSCs ، من اجل ذلك فكر فريق هذا البحث في إيجاد طريقة لتعطيل-غلق-بروتينTRF1 ، والذي سوف يؤدي بذلك إلي إيقاف نمو وإنتشار السرطان بالمخ، وعندما قام فريق البحث بتطبيق ذلك علي فئران التجارب، اعطت نتائج جيدة تمثلت في تحجيم وإيقاف سرطان المخ جليوبلاستوما بالفئران المصابة، ومن ثم زيادة عمرها بنسبة وصلت 80%، لكن صاحب ذلك بعض الأضرار علي كروموسومات الخلايا السليمة، الامر الذي جعل الباحثون يقومون بتطبيق العقار الذي يقوم بتعطيل بروتينTRF1 عن طريق نزع خلايا سرطان المخ الجذعية GSCs من المرضي البشريين بسرطان المخ جليوبلاستوما وذلك قبل نقلها للفئران، ثم قام الباحثون بعلاجها بمركبات تم إعدادها فيCNIO والتي تعمل علي تعطيل بروتينTRF1 وكانت النتائج التي حصل عليها الباحثون مشجعة حيث سجلت 80% تراجع في مستويات TRF1 وكذلك نقص وتحجيم في نمو الورم السرطاني بالمخ، مقارنة بتلك بالفئران التي إستخدمت «بلاسيبو»، كما لم يصاحب هذه الطريقة الجديدة في العلاج أية آثار جانبية علي الفئران، بما يعني ان مثبطات بروتينTRF1 أكثر فعالية لعلاج سرطان المخ العنيف (شكل 13).

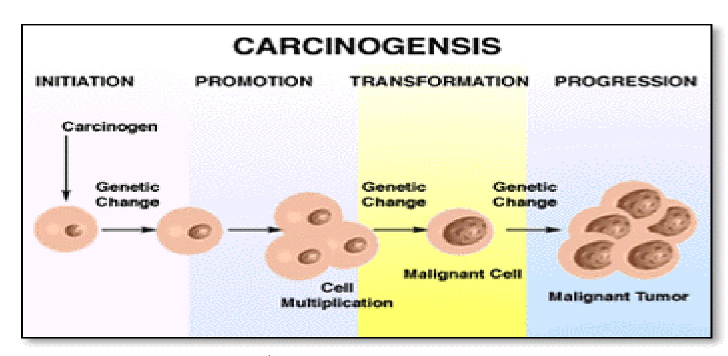


شكل (13) يبين تأثير تعطيل بروتين TRF1 علي خلايا سرطان المخ

الفصل الثالث:المواد المسرطنة (المسرطنات)

إن ربط سبب السرطان بعامل واحد فقط تُعد رؤية مفرطة في التبسيط ، لأن السرطان في الحقيقة تشترك عوامل متعددة في حدوثه، وقد يكون لأحد تلك العوامل تأثير ودور كبير في ذلك. المُسَرطِنات هي أي مادة أو إشعاع تسبب-بصورة مباشرة-في حدوث السرطان، وذلك لما تحَدثه من تحطيم الجينوم «الحامض النووي دي إن إيه »DNA أو خلل بالعمليات الأيضية بالخلايا، هذا إضافة إلي أنه ليس بالضرورة ان يكون تأثير المسرطنات السام لحظي، وإنما قد يكون متخفي أي خبيث insidious . وطبقاً لمنظمة الصحة العالمية WHO، تُعتبر المسرطنات مسئولة عن 60-90% من السرطانات التي تصيب الإنسان، قد تزيد المسرطنات من فرصة حدوث السرطان، عندما تعمل علي تغيير العمليات الحيوية أو تحطم الحامض النووي بالخلايا، ومن ثم تفقد تلك الخلايا قدرتها علي التحكم في عملية الإنقسام، فتظل تنقسم ميتوزياً بلا توقف مكونة السرطان والأورام، بمعني ان الخلايا لا تخضع لعملية موت

مبرمج apoptosis. المسرطنات قد تزيد من خطورة حدوث السرطان عن طريق ما تحدثه من إضطرابات في عمليات الأيض بالخلية، أو تحطيمها المباشر للحامض النووي، ومن ثم تتداخل مع العمليات البيولوجية بها، فتدخل الخلايا في الإنقسامات المتوالية، مكونة بالنهاية أورام سرطانية (إنظر شكل13)، والتحطيم الشديد للحامض النووي DNA، عادة يؤدي إلي عملية موت مبرمج للخلية apoptosis، لكن فشل الخلية في عدم تمكنها من موت مبرمج، لذا لا يمكنها بذلك من ان تحمي نفسها من ان تتحول إلي خلية سرطانية.



شكل (13) يبين انقسام الخلية المتوال مكوناً في النهاية ورم سرطاني

أنواع المواد المُسرطنة:

تنقسم المواد المسرطنة إلي ثلاثة أنواع أساسية هي:

أولاً: المسرطنات الفيزيائية:

مثل الإشعاعات ذات الطاقة العالية، منها الأشعة فوق البنفسجية، وأشعة إكس، وأشعة جاما، تلك الإشاعات تعتبر مسرطنة، بشرط تعرض الجسم لكمية كافية، لأن الأشعة الفوق بنفسجية الموجودة بضوء الشمس، فإذا فرض وتعرض لها الجسم لفترة طويلة وفي وقت الظهيرة بالذات، فإنها تسبب سرطان الجلد. هذا وللعلم ان المواد والأطعمة التي تتعرض للإشعاع بالإلكترونات أو الموجات الكهرومغناطيسية كالميكروويف وأشعة إكس أو جاما لا تعتبر مسرطنة. العديد من المواد المُشعة radioactive مسرطنة، ويعود فعلها المسرطن لما تُصدره من إشعاع radiation ، مثل أشعة جاما وجسيمات ألفا التي تصدر من بعض المواد المُشعة.

بعض الإشعاعات (الموجات-الكهرومغناطيسية electromagnetic) ليست كلها مسرطنة، فمنها الموجات ضعيفة الطاقة في الطيف الكهرومغناطيسي، ومنها موجات الراديو، الميكروويف، والموجات تحت الحمراء infrared، والضوء المرئي، حيث تنقصها الطاقة الكافية لكسر الروابط الكيميائية في الجزيئيات الهامة بالخلية.

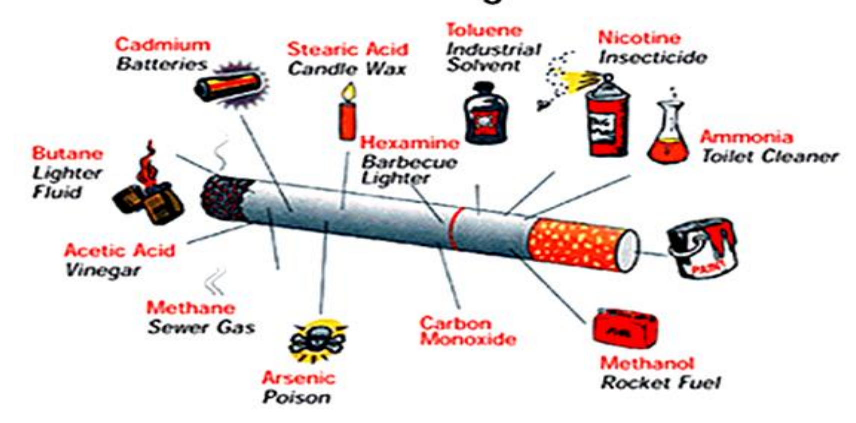
المحمول والسرطان:

النوم بجوار المحمول قد يسبب السرطان والعقم، هذا ما خلصت إليه دراسة قام بها باحثون من قسم الصحة في كاليفورنيا، وحذرت من خلالها الناس لإبعاد التليفون المحمول بمسافة أقدام عديدة عن المستخدم، والذي يستخدم فيها تردد إشارات الراديو، وقد يتعرض من خلالها الناس للإشعاعات الغير صحية، وبخاصة عند تحميل أو تشغيل ملفات كبيرة، والتي من أخطارها انها قد تسبب السرطان والعقم. والمعروف أن تردد الراديو radiofrequency (RF) موجود ومصاحب لطاقة المستخدمة في المحمول، من اجل نقل المعلومات، وقد تكون من الدرجة التي تكفي كي تكون خطراً علي الإنسان، علي سبيل المثال، أشارت شركة «آبل» عن أن التعرض لتردد الراديوRF موجودة في إعدادات «آي فون iPhone» وتلك الملاحظة قد كشفت عن أن إنبعاثات آي فون قد تم تحديدها فقط علي بعد 5 مللميتر من الجسم، وتنصح الدراسة بالتقليل من استخدام «سبيكر speakerphone » أو لوازم الهاند فري hand free accessories من اجل التقليل من مخاطر تلك الأشعاعات.

ثانياً: المسرطنات الكيميائية:

مثل الملوثات البيئية من المواد الكيميائية كالزرنيخ والكادميوم والمبيدات الحشرية ودخان السجائر وعادم السيارات، تلك المواد الكيميائية التي تعمل علي تكوين طفرات في بعض الخلايا بجسم الإنسان، ومن ثم تؤدي إلي حدوث السرطان. بعض الديوكسينات dioxins والمواد الشبيهة بها، والتي تنتج من تسخين بعض المنتجات البلاستيكية، والبنزين، والكيتون keptone، أيضاً تعتبر مادة الأكريلاميد والتي تتكون من قلي البطاطس بشدة وتحول لونها قريباً من اللون البني

هذا إضافة إلي المواد التي تدخل لجسم الإنسان عن طريق الإستنشاق مثل« غبارالأسبستوس inhaled asbestos»، والنيكل، والدخان الناتج من المصانع ودخان السجائر وما تحتويه من هيدروكربونات مسرطنة (شكل 14)، والتي تحتوي العديد من المواد المسرطنة منها: البنزوبيرين، والنيتروزأمينات nitrosamines، والألدهيدات مثل الفورمالدهيد، والتي تعتبر من المخاطر الناتجة جراء التحنيط embalming، وتصنيع البلاستيكات، أيضاً كلوريد الفينيل vinyl chloride، التي يصنع منها بلاستيك «البولي فينيل كلورايد والمعروف بالبي في سي PVC» تعد هي الأخري من المسرطنات، أيضاً بعض مبيدات الآفات pesticides، والمبيدات الحشرية والبويات التي تستخدم في الطلاء



شكل (14) يبين ما تحتويه السيجارة من مواد مسرطنة

التدخين والسرطان:

تناولت دراسات عديدة علاقة التدخين بالسرطان، ومن اهم واحدث تلك الدراسات ما يلي:

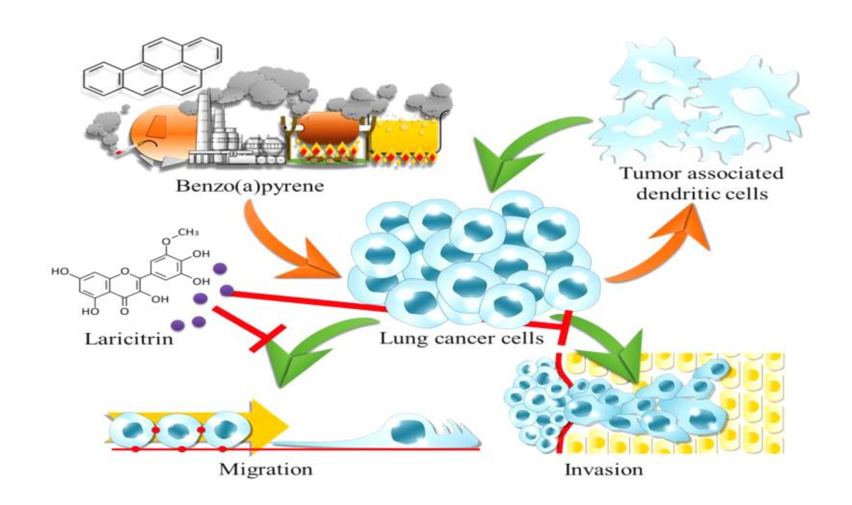
1-خريطة جينية لما يحدثه التدخين من دمار في الحمض النووي DNA:

كشف باحثون ولأول مرة عن طريقة جديدة لخرطنة-عمل خريطة جينية mapping-للأجزاء التي تم تحطيمها علي الجينوم DNA، من تأثير دخان السجائر، ذلك الكشف جاء من معمل الحائز علي جائزة نوبل «عزيز سانكار Aziz Sancar» قام هو وفريق بحثه، نشرت نتائجه في مجلة National Academy of Science في يونيو 2017، وفيه قموا بإبتكار طريقة جديدة لخرطنة أماكن علي الجينوم، والتي سوف تخضع للإصلاح بعد التحطيم الشائع في DNA، وبعد ذلك قاموا باستخدام احد التقنيات لوضع خريطة فيها كل ما حدث من تلف في DNA، جراء أخطر مادة مسرطنة علي وجه الأرض موجودة في دخان السجائر

وهي benzo [α] pyrene، هذا وسوف تساعد تلك الخريطة الجينية العلماء في فهم أفضل عن كيفية ونشأة السرطان عند المدخنين، هذا إضافة إلي تفسير سبب مقاومة البعض أو حساسية البعض الآخر لهذا السرطان الناتج من تدخين السجائر، ومن ثم دراسة كيفية الوقاية من حدوث السرطان. لذلك ذكر الباحثون من خلال تلك الدراسة عن محتويات السجائر من مواد خطيرة من ضمنها أكثر مادة كيميائية مسرطنة علي وجه الأرض، كما يلي:

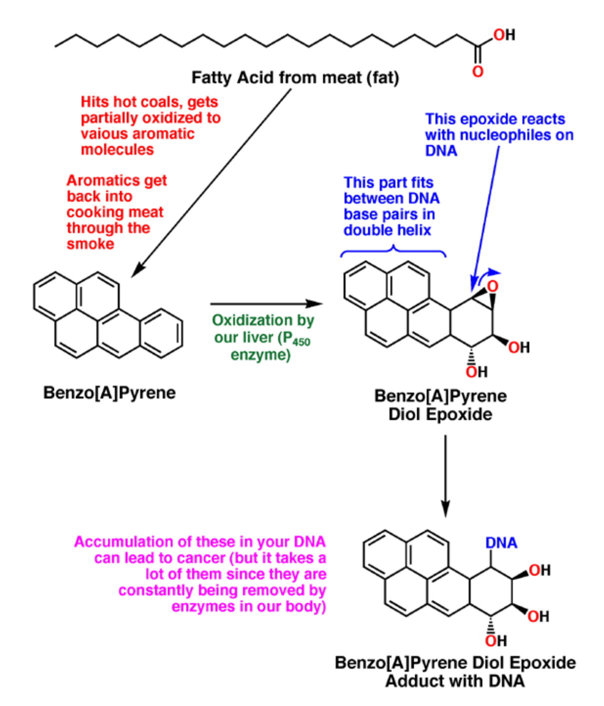
بنزو ألفا بيرين BaP benzo [α] pyrene وهي من ضمن مجموعة الهيدروكربونات البسيطة والصعبة التأثير، وهي عبارة عن هيدروكربونات عديدة الحلقات الأروماتية والتي تتكون وتشغل حيز في الفضاء الخارجي، تلك المادة هي علي قمة المسرطنات علي وجه الأرض، بما تمثله من خطورة شديدة علي البيئة وعلي الصحة العامة، وحيث انها نواتج حرق مركبات عضوية، مثل نباتات الدخان، ومحروقات يومياً في الغابات، ومحركات الديزل وحرق الخردة، وغيرها، والتي تضيف المزيد من مادة BaP في الهواء الذي نعيش فيه وكذلك في الطعام الذي ناكله، لكن السجائر لها النصيب الأكبر فيما يصل للإنسانمنها (شكل 15).

الطريقة الجديدة التي إكتشفها سانكار Sancar للتعرف علي أماكن بالجينوم حاولت الخلية في تلك الأماكن بالإصلاح لما تم تدميره جراء حدوث الطفرات فيها من تأثير التدخين، ومن اجل ذلك حصل Sancar علي نوبل في الكيمياء عام 2015، لدراساته عن الإصلاح الكيموحيوي الذي يحدث في الخلية بالجينوم DNA، وبما أن عملية الإصلاح تلك تتم في أحد خيطي DNA، فإنه وخلال عملية الإصلاح تلك فإن الاجزاء التالفة من أحد الخيطين سوف تطفو حرة، كي تحطمه-إنزيمياً-ما نتج من حطام أثناء العمليات الحيوية بالخلية، ومن ثم تمثل تلك الاجزاء الطافية من خيط DNA والمحطمة مادة صلبة وذهبية للعلماء الذين يهدفون لعمل خريطة لكل حطام الجينوم، حيث أنه ومن الممكن جمع كل تلك الأجزاء الناتجة، ومن ثم دراسة وعمل تتابع جيني لها، وبعد ذلك يتم تجميع كل تلك التتابعات كما لوأنها اجزاء من أحجية-ألغاز- puzzel، وذلك لخلق خريطة للجينوم، وفي النهاية يكمل العلماء الأماكن التي بدأ منها حدوث اول عمليات الإصلاح لما حدث من تحطيم في DNA، تلك الخريطة سوف تخبرنا عن كمية السموم التي تتطلب كي تحدث عمليات الإصلاح لما قد تلف من DNA، وكذلك سوف توضح الاماكن التي حدث فيها إصلاح بنجاح، ومن ثم لا تتوارث. في تلك الدراسة، اوضح Sancar وزملاءه عن تاثير مادة BPDE في إحداث تلف في DNA، والتي تكون في صورة طفرات يعطي اماكن علي الجينوم حساسة تسمي «البقع الساخنة hot spots» والتي تمثل خطورة شديدة علي الصحة، تلك الخطورة تاتي أيضاً من بعض الملوثات البيئية، وملوثات سموم فطرية، مثل الأفلاتوكسن الذي يقوم بتحطيم DNA مسبباً سرطان خاصة بالكبد في البلدان النامية.



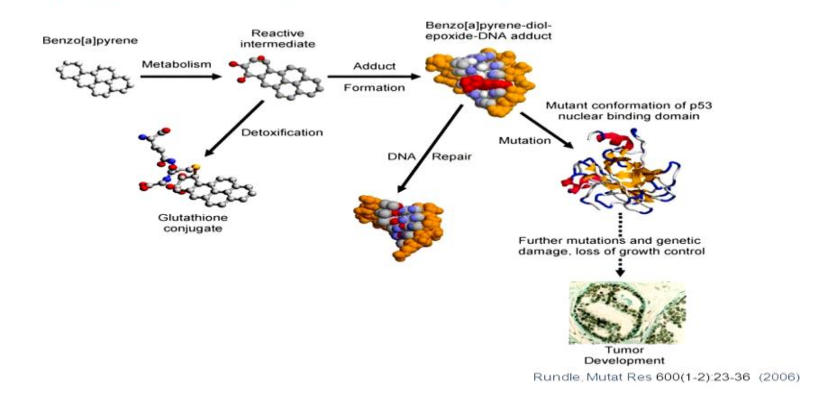
شكل (15) يبين دور مادة بنزو ألفا بيرين في حدوث السرطان

المعتاد أنه وعند دخول الهيدروكربونات السامة إلي جسم الإنسان، من خلال التنفس، أو الطعام، تقوم إنزيمات موجودة بأجسامنا في الدم، بتحطيم تلك الهيدروكربونات وتحولها إلي جزيئات أصغر تكون آمنة علي الإنسان وغير ضارة، وهذا ما يحدث مع BaP، لكن عند تكسيرBaP تنتج مادة أو مركب إضافي يسمي benzo [α] pyrene diol epoxide (BPDE)، والتي تتحول لتصبح أسوأ واخطر من BaP نفسها، تتفاعلBPDE مع DNA مكونة رابطة قوية علي القاعدة النيتروجينية جوانين G» guanine»، والنتيجة هي أن تلك الرابطة تجعل الجين غير قادرعلي تكوين البروتينات الصحيحة التي كان يشفر لها في الوضع والظروف العادية، وبذلك يكون DNA غير قادر علي التضاعف عند إنقسام الخلية، ومن ثم حدوث الطفرات الدائمة في خلايا الرئةوالتي تحول الخلايا إلي سرطانية والذي يتبعه مرض سرطان الرئة (شكل 16)، وشكل (17).



شكل (16) يبين تحويل مادة بنزو ألفا بيرين إلي بنزو ألفا ديول إيبوكسيد

Schematic diagram showing the mechanism through which exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons is thought to cause cancer



شكل (17) تحويل مادة بنزو ألفا بيرين إلي بنزو ألفا ديول إيبوكسيد ودورها في حدوث السرطان

2-تدخين السجائر وبداية سرطان الرئة:

علماء من مركز جون هوبكنز كيميل للسرطان في بالتيمور قاموا بإجراء بحث جديد كشفوا فيه عن ان التعرض لدخان السجائر سواء عن طريق التدخين أو من خلال التعرض لدخان السجائر (التدخين السلبي) يعمل علي تغيير مسلك خلايا الرئة فيجعلها أكثر إستجابة للتغييرات الجينية أو ما يسمي بالوراثة المكتسبة epigenetic والتي تدفع في إتجاه حدوث السرطان، ونشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة خلية السرطان Cancer Cell في 12 سبتمبر 2017.

المعروف أن سرطان الرئة منتشر في العالم كله وقد سجل 1.8 مليون مصاب بسرطان الرئة من إجمالي 14.1 مليون حالة سرطان في العالم في العام 2012، وكان التدخين هو الذي أدي أو السبب في 85% من المصابون بسرطان الرئة. تناولت تلك الدراسة الجديدة ما يحدثه التدخين من تأثير علي الصفات الوراثية أو التغييرات الوراثية المكتسبة جراء التأثير البيئي ومنها التدخين، وبعيدة عن ما هو مكتوب في جينوم خلايا الرئة طبيعياً ومن ثم تتوارثها الأجيال، ذلك التأثير البيئي قد يغير في سلوك الجينات، علي سبيل المثال، يمكن للتغييرات الوراثية المكتسبة أن تغير في طبيعة الجينات في التي تتحكم في فتح عمل أو غلق الجين، ومن ثم سوف يترتب عليه تغيير في البروتينات الموجودة وسوف تتركب منها الخلايا، أحد تلك التغييرات الجينية تسمي الميثلة methylation وهي إضافة مجموعة ميثيل صغيرة تدفع الجين للبدء في العمل في شفرة DNA، وتلك العملية ينتج عنها إيقاف-صمت وسكون silencing-عمل ونشاط الجين.

في تلك الدراسة أوضح الباحثون مدي تأثير تدخين السجائر والإجهاد stress علي خلايا الرئة المنزرعة، وكذلك التغييرات الجينية علي الخلايا بتأثير دخان السجائر والتي ترتبط وتتسبب في تكوين الأورام السرطانية بخلايا الرئة. إكتشف فريق البحث تعرض الخلايا لحدوث تدمير فيDNA في الخلايا مقارنة بالخلايا التي لم تتعرض لدخان السجائر وذلك بعد 10 أيام من التعرض للدخان، وقد فسر الباحثون سبب ذلك، أنه إستجابة الخلايا للأكسجين النشط الموجود في الشقائق الحرة free radicles التي تنتج عن دخان السجائر، هذا الاكسجين يقوم بأكسدة وتحطيم جزيء DNA، هذا وأضاف الباحثون أنه مع استمرار تعرض الخلايا لدخان السجائر فترة أكبر (3 أشهر) أدي ذلك إلي زيادة أو إرتفاع في هورمون يسمي EZH2 هذا الهورمون يعمل علي صمت او إيقاف عمل الجينات، لذا فإن تعرض الخلايا لأكثر من ثلاثة أشهر، ينقص أو ينخفض مستوي هذا الهورمون بالتوازي مع الزيادة (مرتين-ثلاثة) في إنزيم DNMT1 وهو إنزيم يحافظ علي ميثلة DNA في العديد من الجينات، والتي تعرف بأنها تقوم بإيقاف أو تثبط تكوين الأورام وهي في صورتها الطبيعية، ويعمل إنزيمDNMT1 علي الحفاظ علي ميثلة DNA وذلك في مكان بدء عمل تلك الجينات، ومن ثم يتعطل أو ينقص دورتلك الجينات في منع التحكم في إنقسام ونمو الخلايا. أوضح الباحثون أيضاً خلال تلك الدراسة، أنه في الفترة من 3-6 أشهر التي تتعرض فيها الخلايا لدخان السجائر ينقص بشكل كبير مستويات كل من EZH2 وDNMT1 لكن يظل تأثيرهما في الحفاظ علي ميثلة DNA موجودة، حتي بعد 10-15 أشهر

هذا وقد وجد الباحثون ما يؤكد علي حدوث تراجع في التعبير الجيني في مئات الجينات، والتي منها جين BMP3, SFRP2 and GATA4، وتلك الجينات هي مفاتيح عمل تثبيط جينات الأورام، كما سجلت النتائج أيضاً زيادة ملحوظة (خمس مرات أو أكثر) في نشاط الإشارات التي ترتبط بطفرات جين يسبب السرطان وهو KRAS، هذا الجين يرتبط بالسرطان المتعلق بالمدخنين، كما لاحظ الباحثون عدم وجود طفرات أو تغييرات جينية في جينKRAS أو في الجينات المثبطة للسرطان والتي تعتمد علي الفترة التي تتعرض لها الخلايا لدخان السجائر، بما يفترض أن فترة التعرض للدخان تؤثر في حدوث السرطان في الخلايا، تلك الفترة حددها الباحثون وهي 15 شهر من التعرض لدخان السجائر، لذلك يضيف الباحثون أن العقاقير التي تسبب الميثلة methylation drugs، تساعد في الإقلال من مخاطر سرطان الرئة في الأفراد الأكثر عرضة لمخاطر سرطان الرئة.

السجائر الإلكترونية وسرطان المثانة:

السيجارة الإلكترونية لا تحتوي علي التبغ الذي تحتويه السيجارة العدية، لكنها تشبه السيجارة العادية في إحتوائها علي نيكوتين سائل بتركيزات مختلفة، وهي عبارة عن قطعة فولاذ علي صورة السيجارة العادية، وبها بطارية يمكن شحنها، تلك البطارية تقوم بتسخين النيكوتين السائل والمخلوط ببعض المواد الكيميائية والعطرية، هذا ولا يصدر عن السيجارة الإلكترونية دخان، لكن البخار الناتج عن تسخين النيكوتين يتم إستنشاقه وتخزينه بالرئتين. وقد حذرت منظمة الصحة العالمية من مخاطر السيجارة الإلكترونية وذلك لأن السائل به مواد كيميائية سامة وخطيرة علي صحة الإنسان، هذا بالإضافة إلي أنه عند تداول السيجارة الإلكترونية بين العديد من المستخدمين، فإنها تكون فرصة لإنتقال الفيروسات والميكروبات الممرضة الأخري.

في بحث نشر في مجلة BST، في 7 يوليو 2017، أكتشف فيه باحثون من مستشفي جامعة ليونز University Hospital of Lyon.s Oncology Insitute، طريقة بسيطة لإختبار سرطان المثانة، والذي يمكن من خلالها التنبؤ بعودة المرض في 80% من المرضي. فقد طور الباحثون آلة والتي يتم من خلالها قياس مستويات بروتين خطأ في بول الإنسان يسمي TERT، حيث يسجل مرضي سرطان المثانة من الناس مستويات من هذا البروتين في بولهم، ومن ثم فإن تحديد هذا البروتين قبل إستشراء المرض، سوف يساعد في العلاج المبكر للسرطان. ومن المعروف-حسب الإحصائيات الرسمية-أن سرطان المثانة، يمثل سابع أكثر أمراض السرطان إنتشارا وشيوعاً في إنجلترا، حيث أن بها أكثر من عشرة آلاف حالة سرطان مثانة جديدة يتم تشخيصهم كل عام.

نظراً للإقبال الكبير علي تدخين السجائر الإلكترونية e-cigarette والذي يزداد بشكل كبير، حيث يضطر إلي استخدامها مدمني النيكوتين لكي تساعدهم للتوقف عن عادة التدخين، لذا ومن خلال دراسة جديدة فقد حذر الباحثون مستخدمي السجائر الإلكترونية، من أنهم قد يضعون أنفسهم عرضة لمخاطر سرطان المثانة. ومن خلال فحص عينات بول 92% من مستخدمي السجائر الإلكترونية، تبين وجود 2-5 مركبات ترتبط بسرطان المثانة، هذا ومن المعروف أن أكثر من 9 مليون بالغ في الولايات المتحدة الأمريكية وحوالي 3 مليون في إنجلترا يستخدمون السجائر الإلكترونية.

قام الباحثون بالكشف عن بروتين TERT في 348 مريض سرطان مثانة، حيث إستنتجوا أن وجود بروتينTERT في عينات البول يتنبأ بدقة عن وجود سرطان المثانة في 80% من الناس، هذا بالإضافة إلي أن هذه الطريقة تميز بشكل كبير وجيد بين سرطان المثانة وأمراض المسالك البولية الأخري، لذلك يأمل الباحثون في كيفية فهم دور بروتين TERTفي حدوث سرطان المثانة، الأمر الذي يساعد في العلاج المبكر لهذا السرطان.

تلوث الهواء يسبب السرطان:

في دراسة جديدة برعاية «معهد برشلونة للصحة العامة» والتي تناولت علاقة تلوث الهواء بمخاطر سرطان الكلي وسرطان المثانة، والتي جاءت نتائجها من خلال متابعة إستمرت 22 عاماً لأكثر من 600 ألف من الناس بالولايات المتحدة الأمريكية، وقد نشرت تلك الدراسة في مجلة Enviromental Health Prespectives، في 1 نوفمبر 2017. من خلال تلك الدراسة تبين أن الجزيئات التي تتصاعد من عادم السيارات وهي ميكروسكوبية وحجمها PM 2.5، وم ثم تدخل إلي عمق الرئة، تلك الجزيئات تزيد من مخاطر حدوث سرطان الكلي والمثانة بنسبة 15%. الجزيئات التي تأتي منPM 2.5 ، يتم قياسها بالمليجرام في المتر المكعب (ug/m^3)، حيث وجد ان كل ug/m3 4.4 تزيد من مخاطر الموت بسرطان الكلي بنسبة 14% وسرطان المثانة بنسبة 13%. هذا ويتعرض الناس الذي يعيشون بالقرب من الطرق المذدحمة ويتعرضون لإستنشاق ثاني اكسيد النيتروجين والذي يأتي من حرق ديزل السيارات، هؤلاء الناس أكثر عرضة لمخاطر سرطان الأمعاء بنسبة 6% من غيرهم، والمعروف ان ثاني أكسيد النيتروجين تنتج كميات كبيرة منه أثناء حرق وقود السيارات وبالأخص الديزل الذي هو احد مشتقات البترول، وعند تعرض الشخص لكمية منه تساوي 6.5 جزء في البليون، تزيد من فرصة حدوث الموت بسرطان الامعاء بنسبة 6%.

غاز الرادون القاتل الصامت والمسبب للسرطان:

باحثون من كلية Cumming للطب في جامعة كالجاري Calgary في كندا، قاموا بدراسة تأثير غاز الرادون radonعلي DNA الخلايا، والمعروف أن غاز الرادون من المواد المشعة وغير مرئي وعديم اللون، وينتج من التحطيم -التكسير-الطبيعي لعنصر الراديوم radium والذي يحدث في التربة بشكل طبيعي، ومن ثم قد يتسرب إلي المباني من خلال ما يحدث فيها من تشققات، او ثقوب وفتحات أخري، بمعني أن تواجده ينحسر في الطبقة السفلي بالمباني، أي في أرضية المنازل والمدارس وأماكن العمل، سواء جديدة أو قديمة. قد يزيد مستوي الغاز عن الحد المسموح به كما حددت منظمة الصحة العالمية، مثلاً منزل واحد من كل 15 منزل في أمريكا قد يتجاوز مستوي الغاز فيها الحد المسموح به، كما يقدر الباحثون في تلك الدراسة بأن منزل واحد من كل اربعة منازل يزيد مستوي غاز الرادون بها عن الحد المسموح به، مما يعرض ساكنيه لخطر حدوث سرطان في الرئة، حيث إرتبطت أول حالات سرطان الرئة بهذا الغاز في العام 1970 بعدما تبين إصابة أعداد كبيرة من العاملين في مناجم اليورانيوم في بحيرة إليوت بكندا بسرطان الرئة بسبب التعرض لغاز الرادون، والذي يسبب تحطيم DNAالخلايا مسبباً حدوث طفرات جينية، ومن ثم تدفع تلك الطفرات نحو السرطان.

الطقس والسرطان:

يعد العيش في طقس بارد احد الأسباب التي تجعل الشخص أكثر عرضة للإصابة بالسرطان، ذلك ما خلص إليه الدكتور كونستانتينوس فوكاريدس من كلية الطب في جامعة قبرص، حيث اوضح في دراسة قام بها لفحص حالات السرطان وعلاقتها بالطقس البارد، وقد تبين من خلال النتائج أن معدل حدوث السرطان كان الأكبر في أنيوتس **Inuit's** يليها إسكندنافيا، بينما كانت بريطانيا أكثر بمعدل مرتين من تايلاند، وأرجع السبب لفعل الجينات والتي تمهد لحدوث السرطان لأنها وعند درجة التجمد تساعد الخلايا ومنع موتها، كما ترتبط برودة الطقس بإرتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. كانت دراسة سابقة في 2010 قد اوضحت أن الطقس البارد والطقس المتطرف، يعجل من حدوث سرطان البروستاتا عند الرجال، وأرجع الباحثون السبب في ذلك لغياب الشمس فترات طويلة، ومن ثم نقص فيتامين د، بينما في تلك الدراسة فإن الطقس المتطرف، بالإضافة إلي الإنتخاب الطبيعي الجيني يحدث طفرات جينية بشكل كبير، وتجنباً لموت الخلايا وكذلك لإصلاح ما يتلف في **DNA** ، هذا ويؤكد تلك النتائج هو إرتفاع في حالات سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان الدم. في تلك الدراسة، قام الباحث بفحص معدل حدوث السرطان في 186 من المجتمعات البشرية، وقام بربطها بالطقس، حيث إستنتج حدوث إرتفاع في حالات سرطان المريء وسرطان الرئة في الإسكيمو السيبيريين **Siberian Eskimos** وزيادة في حالات سرطان الدم في مرتفعات أرومي **Oromo** في إثيوبيا، هذا وقد ربط بعض العلماء أسباب ذلك بكثرة أبخرة الديزل في تلك الأماكن، بدليل الزيادة في حدوث سرطان الرئة في تلك الاماكن التي يكثر فيها هذه الأبخرة.

الكادميوم يسبب سرطان بطانة الرحم:

الكادميوم عنصر معدني سام، يحاكي عمل هرمون الإستروجين بالجسم، فيؤدي زيادة مستواه إلي الإسراع من نمو خلايا بطانة الرحم **endometial**، أو في الرحم نفسه مما يؤدي إلي حدوث السرطان في المرأة. في بحث جديد، قام بإجرائه باحثون من جامعة ميسوري في كولومبيا، ونشرت نتائجه في مجلة **PLOS ONE**، وذلك في أغسطس 2017، يتناول تأثير عنصر الكالسيوم علي حدوث سرطان بطانة الرحم عند المرأة. المعروف أن سرطان بطانة الرحم يحدث في المرأة عندما تنمو خلايا بطانة الرحم بصورة سريعة دون تحكم، وهذا السرطان يمثل 92% من حلالات السرطانات التي تحدث في الرحم، ففي هذا العام وكما تقول الإحصائيات التي تصدرها **CDC** فقد يصل عدد المصابين بسرطان بطانة الرحم في أمريكا إلي 61.380 حالة، والسرطان الآخر في الرحم والذي يمثل 8% من الحالات يسمي ساركوما.

التعرض للكادميوم، يسبب مشاكل صحية خطيرة منها أنه يسبب فشل كلوي، وإضطراب في عنصر الكالسيوم بالجسم، كما يزيد من مخاطر حدوث سرطان الثدي وسرطان البنكرياس وسرطان بطانة الرحم. وتعتبر المصادر التعرض للكادميوم عديدة، منها خلال طبيعة بعض الأعمال التي يعمل فيها الإنسان في مجال التصنيع وغيره، لكن عنصر الكادميوم يدخل الجسم أيضاص بصورة عادية من خلال الطعام العادي الذي يتناوله الإنسان والذي يحتوي علي الكادميوم، ويشمل تناول الكبد والكلي، وتناول بعض الأسماك القشرية مثل الجمبري وسرطان البحر والكابوريا، وكذلك الحبوب، والذي ينصح الأطباء بتناولها بإعتدال دون إفراط في أكلها.

يعد تدخين السجائر ثاني اكبر مصدر للكادميوم يدخل جسم المدخنيين، حيث ان نباتات الدخان تحصل عليه بإمتصاصه من التربة، بدليل أن المدخنين بشراهة يحتوي عينات البول عندهم علي كمية مضاعفة مقارنة بغير المدخنين.

في نسيج بطانة الرحم يعمل الكادميون بنفس تأثير هرمون الإستروجين، حيث أن إرتباط هذا الهرمون بحدوث السرطان بسبب أنه يسرع من نمو الخلايا مما يؤدي لحدوث السرطان، كما توصل الباحثون خلال تلك الدراسة إلي أن معدل حدوث سرطان بطانة الرحم يزيد 22% عند النساء الذين يتعرضون للمزيد من عنصر الكادميوم، مقارنة باللاتي يتعرضن له بالنسبة العادية.

شرب الكحوليات وعلاقته بالسرطان:

كشفت دراسة جديدة قام بإجرائها باحثون من الوحدة الإستشارية الطبية بمركز السرطان بجامعة كامبريدج **Medical Research Council Cancer Unit at the Cambridge** عن طائفة من المواد الكيميائية، تنتج بدءاً من عوادم السيارات، والدخان، ومواد البناء، والأثاث، وحتي المساحيق والشامبوهات، تزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان، وذلك لقدرة تلك المواد علي تحطيم آليات إصلاح DNA بالخلية. الألدهيدات طائفة من تلك المواد الكيميائية، تحتوي أجسامنا علي كميات ضئيلة منها، لكنها تتواجد بكثرة في حياتنا في صورة ملوثات بيئية، لذا فإن التعرض لكميات كبيرة من تلك المواد يعرض الإنسان لمخاطر حدوث السرطان. هذا وتوجد الألدهيدات بصورة كبيرة بالأساس بين الذين يتناولون الكحوليات (الخمور)، لأن الكحول يتحول بالجسم إلي أسيتالدهيد acetaldhyde، ويقوم إنزيم موجود طبيعياً بالجسم وهو أسيتالدهيد ديهيدروجيناز «ALDH2 acetaldehyde dehydrogenase» بتكسير الأسيتالدهيد وتقليل مادة أسيتالهيد الخطيرة في تحفيزها لمرض السرطان، إلا أن أكثر من 500 مليون شخص من العالم معظمهم من اليابان والصين وكوريا، يرثون جين معطوب-خطأ-من ALDH2.

خلال تلك الدراسة، قم فريق البحث باستخدام خلايا بشرية تمت هندستها جينياً وخلايا سرطان ثدي تحمل نسخة معطوبة-خطا-من جين سرطان الثدي BRCA2، وذلك لدراسة آلية التأثير الناجم من التعرض للألدهيدات، وكذلك مدي تحفيزها علي حدوث السرطان، ومن خلال النتائج التي حصلوا عليها، وجدوا أن تأثير الألدهيدات يكمن في تعطيله آلية الإصلاح في DNA ، والتي تمنع حدوث الطفرات المسببة للسرطان، كما وجد الباحثون، أن الناس الذين يرثون جين سرطان الثدي BRCA2، كانوا الأكثر عرضة لمخاطر السرطان عند تعرضهم للمواد الألدهيدية. خلال تلك الدراسة، تم تعريض 100 فرد يحملون نسخة معطوبة من جين BRCA2 لخطر سرطانات مثل سرطان الثدي، وسرطان المبيض، وسرطان البروستاتا، وسرطان البنكرياس، ومن خلال النتائج، وجد الباحثون أن الأفراد الذين تعرضوا للمواد الألدهيدية، زادت فرصة إصابتهم بالسرطان مقارنة بالذين لم يتعرضوا لتلك المواد، تلك النتائج، كما يقول الباحثون سوف تساعد في علاج وكذلك تجنب مخاطر السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell في أول يونيو 2017.

المشروبات الكحولية تسبب أنواع عديدة من السرطان:

كلما شرب الإنسان الخمر-الكحول-بكمية كبيرة، كلما كان أكثر عرضة للإصابة علي الأقل بسبعة أنواع من السرطانات، وتشمل سرطان المريء، وسرطان الفم، وسرطان الكبد، وسرطان القولون، وسرطان الثدي، هذا وتعتبر المشروبات الكحولية مسئولة عن 5% من السرطانات، والوفيات بسبب السرطان، في العالم. وقد حذرت الجمعية الأمريكية لعلم السرطان American Society of Clinical Oncology (ASCO)، في تقرير لها في نوفمبر 2017علي ضرورة مقاومة الخطر الكبير جراء شرب الكحوليات، حتي يقل حدوث السرطان، هذا وقد أوضح التقرير عن أدلة كافية تشير إلي دور الكحول كسبب في حدوث مرض سرطان البنكرياس، وسرطان المعدة، وسرطانات اخري. وتبين أيضاً من المعلومات الحديثة حدوث مابين 18.200-21.300 حالة وفاة في الولايات المتحدة الأمريكية في العام 2009، حيث تقول البروفيسور Noelle LoConte، من كلية الطب والصحة العامة في جامعة ويسكونسون،ان الكحول ينتج عن تكسيره بالخلايا مواد مسرطنة، مثل الأسيتالدهيد، أو يقوم بتحطيم الخلايا مباشرة محدثاً تليف كما في الكبد، والتي بدورها تتحول الخلايا المتليفة إلي سرطانية، كما يرفع الكحول من مستويات هرمون الإستروجين معرضاً المرأة لمخاطر سرطان الثدي، الجدول التالي (1) يوضح نسب حدوث السرطان كما جاء في تقريرASCO .

نوع السرطان	شرب الكحول الخفيف	شرب الكحول المتوسط	شرب الكحول المفرط
سرطان الفم	%1.13	%1.83	%5.13
سرطان المريء	%1.26	%2.23	%4.94
سرطان الحنجرة	%0.87	%2.44	%2.65
سرطان الكبد	%1	%1.08	%2.07
سرطان الثدي	%1.04	%1.23	%1.61
سرطان القولون	%0.99	%1.17	%1.44

تناول مثبطات المناعة فترة طويلة تسبب السرطان:

يعتبر تناول الأشخاص المنقول لهم أعضاء-خاصة الكلي-لعقارات مثبطة للمناعة فترة طويلة من المخاطر الكبيرة في حدوث سرطان الجلد «الميلانوما»، هذا ما توصل إليه باحثون من M.D.. of University Hospitals Cleveland Medical Center، في أوهايو، حيث قام الباحثون بتتبع 105.174من المرضي الذي نقلت لهم الكلي-مستقبلون-وذلك منذ 2004 وحتي 2012، والذين أصيب منهم 488 (04%) بسرطان الجلد، أغلب هؤلاء المصابون من الرجال الذين كانوا يتناولون مثبطات المناعة الشائعة الاستخدام لفترة طويلة مثل سيكلوسبورين cyclosporine، أو سيروليمس sirolimus، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة JAMA Dermatology، في يوليو 2017.

العوامل التي تزيد من مخاطر السرطان:

في دراسة جديدة قامت بها الجمعية الامريكية للسرطان ACS ونشرت نتائجها في مجلة CA:A Cancer Journal of Clinicians في نوفمبر 2017، والتي تناولت الظروف الحياتية والمعيشية والتي يمكن ان تؤثر في حدوث السرطان، ومن ثم يمكن التغلب عليها للإقلال من فرصة الإصابة بهذا المرض الخطير. شملت تلك الدراسة فحص أكثر من مليون ونصف (1.570.975) حالة سرطان، والتي قد إنتهت بوفاة 587.521 حالة، وذلك خلال دراسة وفحص 26 نوع سرطان مع 17 عامل خطر لحدوث السرطان، عوامل الخطر تلك تم تسميتها ب«modifiable» حيث خضعت المشاركين من الناس لمقاييس قابلة للتغيير ويمكن تجنبها، مثل عوامل الخطر والتي منها:

1-التدخين

2-شرب الكحول

3-السمنة أو الوزن الزائد

4-تناول وجبات خالية من الألياف

5-إستهلاك وتناول لحوم حمراء معلبة أو مصنوعة

6-الإقلال من تناول الفاكهة والخضروات

7-التعرض للأشعة فوق البنفسجية

8-إنخفاض الكالسيوم

9-الإقلال من الحركة وعدم ممارسة الرياضة

وقد جاءت النتائج تفيد بان 6 إصابات بالسرطان قد إرتبطت بالفعل بعوامل الخطر المذكورة. تم جمع البيانات والمعلومات من مراكز مقاومة والحماية من أمراض السرطان CDC وايضاً من المعهد القومي للسرطان NCI ، وقد ذكر الدكتور إسلامي Islami وفريقه ان نتائج الدراسة قد اوضحت، ان 42% من كل السرطانات خضعت لعوامل الخطرmodifiable السبعة عشر حيث تبين ان علي قمة عوامل الخطر، كانت ثلاثة هما الأكثر خطورة، وهي التدخين، والوزن الزائد (السمنة)، وشرب الكحول. وقد اظهرت النتائج، ان 90% من إجمالي حالات السرطان والتي كان أغلبها 29% حالات متشابهة جراء تدخين السجائر، وسجلت السمنة أو الوزن الزائد نسبة 7.8% من كل حالات السرطان، توفيت منها 6.5% ، بينما 5.6% من حالات السرطان، حيث توفيت منها 4.9% كانوا يتناولون الكحول، اما الأشعة الفوق البنفسجية فقد تاثر بها 4.7% وتم تسجيلها ضمن حالات السرطان، توفيت منها 1.5% حالة، من ناحية قلة الحركة أو نقص النشاط الجسماني او عدم ممارسة الرياضة، فقد سجلت 2.9% من الحالات، منها 2.2% حالة وفاة. هذا وقد كان سرطان الرئة علي قمة حالات السرطان جراء عوامل الخطر السابق ذكرها، حيث سجلت 85.8% من حالات السرطان

العادات الثمانية السيئة التي يمكن تجنبها للوقاية من السرطان:

ثمانية عادات سيئة في حياتنا اليومية، والتي عن طريق تغييرها يمكن إنقاذ 3.1 مليون وفاة كل عام جراء الإصابة بمرض السرطان. هذا ما جاء في دراسة جديدة قام بها باحثون من معهد QIMR Berghofer لأبحاث السرطان في أستراليا، ونشرت نتائجها في مجلة International Journal of Cancer في 14 ديسمبر 2017. ما يقرب من 40 حالة وفاة بمرض السرطان أفاد الباحثون من انه بالإمكان تجنب 8 من العادات التي يمارسها الأشخاص في حياتهم اليومية، ومن أهمها ثلاثة هي التوقف عن التدخين، وتناول الطعام الصحي، وعدم الإسراف في شرب الكحوليات وغيره من المسكرات boozing والمسئولة عن 30.4% من إجمالي حالات الوفيات جراء كل عام مرض السرطان، منهم 2.5 مليون فقط بسبب تدخين السجائر. الخمس عادات السيئة الأخري، تشمل التعرض للأشعة فوق البنفسجية، والسمنة، ونقص المجهود الجسماني أو عدم الحركة المطلوبة وعدم ممارسة الرياضة، تلك العادات مسئولة عن 14.4% من حالات الوفيات بسبب السرطان. في تلك الدراسة إعتبرت السمنة مسئولة عن 5% من موتي السرطان، بينما عدم ممارسة الرياضة مسئولة عن 8% من الحالات. هذا وقد جاءت النتائج مشيرة إلي أن تلك العادات الثمانية السيئة قد كانت سبب الوفاة في 41% من الرجال، بينما وصلت النسبة إلي 34% في حالات الوفيات في النساء. الجدول التالي () يوضح نسب الوفيات حسب كل عادة من العادات الثمانية:

العادة السيئة	نسبة الوفيات
1-التدخين 2-الفقر الغذائي 3-إدمان شرب الكحوليات 4-التعرض للأشعة فوق البنفسجية 6-السمنة 7-عدم ممارسة الرياضة 8-الهرمونات	%20.3 %5 %2.4 %3.2 %5 %5 %.4

ثالثاً: مسرطنات بيولوجية:

الشائع بين عامة الناس أن المسرطنات ترتبط بالمواد الصناعية synthetic، لكن حقيقة الأمر فإنها توجد أيضاً في بعض المواد الطبيعية والبيولوجية، منها بعض السموم التي تفرزها بعض الفطريات مثل «الأفلاتوكسين aflatoxin B1(AFB1) الذي يفرزه فطر »أسبرجيللس فلافس Aspergillus flavus، عند نموه علي بعض الحبوب المخزنة لفترة طويلة أو التي تتعرض للرطوبة وسوء التخزين مثل الذرة والفول السوداني وبعض الثمار الأخري مثل البندق وبعض المكسرات، مكونة «العفن»، والذي يؤدي إلي سرطان في الكبد، وكذلك الشقائق الحرة free radicals، والتي تسرق أو تنزع الإلكترونات من الجزيئات في الجسم، محطمة الخلايا وتؤثر بذلك علي وظائفها الطبيعية .

بعض الفيروسات التي تصيب الإنسان تسبب سرطان، منه فيروس الهربس، وفيروس الكبد ب HBV وفيروس الكبد سي HCV، وفيروس الورم الحليمي HPV، وفيروسات اخري. هذا إضافة إلي أن بعض انواع البكتريا الممرضة يمكنها أن تسبب السرطان عندما تصيب الإنسان، منها البكتريا التي تعيش في المعدة «هيليكوباكتر بيلوري Helicobacter pylori، وبعض من الطفيليات منها طفيل البلهارسيا شيستوزوما .Schistosomas

هذا وقد كشف بحث نشر في 4 إبريل 2017 في دورية الأمعاء «Gut» الطبية والتي تصدرها الجمعية البريطانية لأمراض الجهاز الهضمي، يشير إلي أن استخدام المضادات الحيوية لفترة طويلة-الإفراط في الاستخدام-يمهد للإصابة بسرطان القولون colorectal adenoma، وذلك لأن المضادات الحيوية تعمل علي تغيير التنوع الميكروبي بالأمعاء microbiome، من خلال زيادة أعداد بعض الأنواع وتسيدها علي حساب إنخفاض أو إختفاء أنواع مفيدة أخري، وذلك من شأنه إضعاف مقاومة الجسم ويمهد لتكوين الورم السرطاني. وفي بحث آخر، تم نشره في 14 يوليو 2017 بمجلة PLOS Pathogens، قام بإجراءه باحثون من مركز علوم الصحة بجامعة تكساس في بريان Bryan، أثبتوا خلاله وجود علاقة بين البكتريا العنقودية «ستربتوكوكس جالوليتكس Streptococcus gallolyticus (Sg) وسرطان القولون، حيث تعمل هذه البكتريا علي تحفيز نمو والإسراع في إنقسام الخلايا من خلال بروتين هام والذي يقوم بدور محوري في سرطان القولون ويسمي بروتين (β-catenin) beta-catenin، والذي يعمل علي تنظيم الإشارات التي تتحكم في مسارات نمو وإنقسام خلايا القولون، وبالتالي تكوين أورام سرطانية بالقولون، لذلك يأمل الباحثون في سرعة تشخيص سرطان القولون من خلال بروتينβ-catenin أو إيجاد علاجات فعالة تعمل علي هذا البروتين.

بكتريا الفم وسرطان المريء:

في دراسة جديدة نشرت نتائجها في مجلة «أبحاث السرطان Cancer Research» في أول ديسمبر 2017، وقام بإجرائها باحثون من كلية الطب في NYU بنيويورك. في تلك الدراسة تناول الباحثون حالات السرطان التي نجمت عن بكتريا الفم -القناة الهضمية العليا-، هذا إضافة إلي تأثير عوامل خطر أخري، مثل التدخين، وتناول الكحول وكذلك مؤشر كتلة-وزن-الجسم BMI ، حيث ركز الباحثون علي الخلايا المبطنة للمريء والتي تتحول إلي سرطانية، خاصة «EAC esophageal adenocarcinoma» و esophageal «ESCC squamous carcinoma»، تناولت الدراسة ذلك النوعين من السرطان. ولأن الفم يحوي مئات الانواع من البكتريا، والتي تتمركز في أماكن عديدة بالفم، مثل اللثة، وبين وعلي الأسنان، واللوزتين، والخدين، واللسان، ذلك التنوع البكتيري يختلف حسب طبيعة حياة كل إنسان، مثلاً ما إذا كان الفرد مدمن شرب الخمر، أو مدخن، وكذلك نوع الطعام الذي يتانوله في وجباته. كانت دراسات سابقة قد أوضحت وربطت بين حدوث سرطان العنق والرقبة والبكتريا التي تسبب أمراض اللثة. في تلك الدراسة، قام فريق البحث بفحص ودراسة 122 ألف فرد خلال 10 سنوات، ومتابعة حدوث سرطان المريء في هؤلاء المشاركين في الدراسة، كما قاموا بمقارنة التركيب الوراثي والتتابع الجيني-المعلومات الوراثية-لبكتريا الفم للأفراد الذين أصيبوا بسرطان المريء، وألئك الذين لم يصابوا، حيث تبين من خلال نتائج الفحص، وجود بكتريا تسمي «تانيريللا فورسيسيا Tannerella forsythia» والتي ترتبط بشكل مباشر بسرطانEAC وكذلك وجود عدد كبير من بكتريا «بورفيروموناس جينجيفاليس Porphyromonas gingivalis» قد إرتبط بسرطانESCC ، في المقابل عزل فريق البحث نوعين من البكتريا وهما: ستربتوكوكس Streptococcus ونيسيريا Neisseria، وكلاهما كانا اقل خطراً في حدوث سرطان المريء، حيث قل وجودهم خاصة عند المخنين، والمعروف ان بكتريا نيسيريا Neisseria تقوم بدور كبير في تكسير المواد السامة-والمسرطنة-في دخان السجائر، تلك السموم قد وجدت في فراغات الفم عند غير المدخنين.

رابعاً:محفزات المسرطنات Co-carcinogenes:

بعض المواد الكيميائية لا تسبب السرطان بنفسها بشكل مباشر، وإنما تحفز أو تساعد المسرطنات co-carcinogene علي حدوث السرطان، فعند دخول المادة المسرطنة الجسم، يحاول الجسم التخلص منها بعملية تسمي «التحول الحيوي biotransformation» وهي عملية الهدف منها جعل تلك المادة المسرطنة تذوب في الماء، ومن ثم يسهل إخراجها والتخلص منها، من أمثلة تلك المواد، بعض الألكينات alkenes، والتي تتحول إلي مادة سامة عند دخولها جسم الإنسان عن طريق بعض الإنزيمات، لتصبح إيبوكسيد «epoxide تلك المادة يُفضل الحامض النووي-الجينوم-الإرتباط بها بشكل مستديم، وذلك الإرتباط يجعلهما معاً من المسرطنات التي تؤدي للسرطان، وهذه الآلية هي نفسها التي تعمل بها بعض المسرطنات الأخري مثل البنزوبيرين الموجود بدخان السجائر، والمواد الأروماتية الأخري، والافلاتوكسين، وغيرها الكثير مثل غاز المستارد mustard.

أخطر الأغذية المسببة للسرطان:

قام مجموعة من العلماء المتخصصين بترتيب عشرة أنواع-حسب خطورتها- من الأطعمة علي قمة مسببات السرطان من حيث خطورتها ومن ثم تجنبها وهي كما يلي:

1-الأغذية المعدلة وراثياً «Genetically modified food «GMF»:

أكثر من 90% من الذرة وفول الصويا المستخدمة في بعض البلدان مثل الولايات المتحدة الأمريكية معدلة وراثياً، والذي يعتبر مؤشر خطير ومهدد للصحة، هذا وبالرغم من أن الخبراء يتفقون أنه وحتي الآن لم يتم عمل أبحاث كافية للتأكد من التأثير الضار-خاصة خطورة الإصابة بمرض السرطان-علي المدي البعيد لتلك الأطعمة المعدلة وراثياً.

2-الفشار المصنوع عن طريق الميكرويف Microwave Popcorn:

بداية من الكيس البلاستيكي الموضوع به الفشار وحتي المكونات بداخله-الفشارنفسه-يعد ذلك أحد أسباب حدوث السرطان-خاصة سرطان الرئة، حيث أن الزبد الصناعي الإضافي-للنكهة- وعند تسخينه تتصاعد منه أبخرة تحتوي علي ثنائي أسيتيل diacetyl وهي سامة للإنسان.

3-الأغذية المعلبة Canned food:

تصطف معظم العلب cans المستخدمة كمنتجات تسمي «بيسفينول -Bisphenol A «BPA»

والتي تعمل تغيير خلايا المخ في الفئران جينياً، العديد من المنتجات البلاستيكية، والورق الحراري، وكذلك مواسير المياة وحشو الأسنان تحتوي علي BPS. أيضاً من مخاطر زيادة السرطان الإكثار من اللحوم المحفوظة، مثل اللحم البارد واللانشون والهوت دوج، وذلك لإحتوائها علي مادة حافظة تسمي نيتريت، والتي ثبت انها تزيد من فرصة الإصابة بسرطان القولون.

4-المشويات من اللحوم الحمراء Grilled red meat:

لا شك أن عملية شواء الأطعمة تعطيها نكهة وطعم لذيذ ومرغوب، إلا أن ذلك قد يعود بالضرر علي صحة من يحب هذه الأطعمة المشوية، لأن العلماء إكتشفوا أنه عند إعدا الطعام بهذه الطريقة-خاصة اللحوم المعلبة مثل المجانق أو السجق hot dog-تتحرر منها مادة سرطانية تسمي «الأمينات الأروماتية الغير متجانسة heterocyclic aromatic amines».

5-مشتقات السكر المكرر Refined sugar:

من أكبر مسببات السرطان ذلك النوع من السكر، وهو شراب الذرة العالي التركيز من الفركتوز HFCS، تلك السكريات المكررة أو الأطعمة المصنوعة منها تعتبر مصدر أساسي لغذاء الخلايا السرطانية، هذا والمعروف أن الأغذية العالية المحتوي من السعرات الحرارية تؤدي إلي زيادة الخطورة للإصابة بسرطان الرحم، وربما سرطان الثدي.

6-الأغذية المدخنة، والمملحة والمخللات Salted. pickled. and smoked food

تلك الأنواع من الطعام، تحتوي بصورة نموذجية علي مواد حافظة، مثل النيترات nitrates التي تحافظ علي مدة صلاحية الطعام، عموماً فإن الإضافات التي توضع في الأطعمة المعلبة، يمكنها أن تتراكم في أجسامنا بمرور الوقت، وفي النهاية فإن تلك المواد السامة تحطم الخلايا ومن ثم تؤدي إلي أمراض كثيرة منها السرطان، خاصة سرطان المعدة. وعند تسخين الطعام المدخن لدرجة حرارة عالية، فإن مادة النيترات nitrates تتحول إلي نيتريت nitrite، وهي مادة شديدة الخطورة، كما أن بعض المواد المضافة للمخللات أو الأطعمة المدخنة مثل الملح ومركبات حامض النيتريك، والتي يمكن أن تتحول بسهولة للنترات الأمينية وتلك لها قدرة كبيرة علي حدوث السرطان في حيوانات التجارب. هذا وينتج من اللحوم المطبوخة والمدخنة أثناء طهيها في درجات حرارة عالية مواد مسرطنة يطلق عليها PAHs.

7-المياة الغازية والمشروبات المذابة بالكاربونات Carbonated beverages:

المياة الغازية محل جدل بين خبراء الصحة منذ عقدين من الزمن كمسبب رئيسي في حدوث السرطان، حيث أنها مشبعة بمشروب الذرة المرتفع في الفركتوز HFCS، والألوان-الاصباغ- ومواد كيميائية اخري ضارة بالصحة، بالإضافة لخلوها من القيمة الغذائية، فإنها تسرق أو تسحب من رصيد الشخص من العناصر الغذائية-مثل الكالسيوم-الموجودة فيه والتي يحصل عليها من مصادر غذائية اخري، لتخرج بسهولة من الجسم، كما ان إضافة كلمة «دايت-نظام غذائي-diet» علي علبة المشروب الغازي معناها أنك سوف تأخذ مادة «أسبارتام aspartame» وهي سامة بصورة كبيرة علي خلايا الإنسان.

8-الدقيق الأبيض White flour:

عند غربلة الدقيق refined فإن قيمته الغذائية تختفي، ثم تعريضه لغاز الكلورين كي يكون قبول للمستهلك، كما ان مؤشر التسمم «جليسيمك glycemic» مرتفع للدقيق الأبيض، بما يعني أنه يمسك بالإنسولين دونما فائدة أو عائد من الطاقة تستفيد منها الخلايا لباقي العمليات الحيوية بها. هذا إضافة إلي أن المواد النشوية تتحول إلي سكريات بالجسم، ومن ثم تؤدي الزيادة منها إلي زيادة في مقاومة الإنسولين، وأيضاً السكريات البسيطة تعتبر من المغذيات للخلايا السرطانية.

9-سمك المزارع Farmed fish:

زراعة السمك تجارياً، تشمل زيادة كبيرة في عددها (مثل السالمون) وهي تعيش في حيز وبيئة مزدحمة، فتصيبها الأمراض والطفيليات، لذايضطر المزارعينلعلاجها بإضافة المضادات الحيوية، والمبيدات، ومواد كيميائية أخري مسرطنة، في محاولة للقضاء علي البكتريا او الميكروبات الأخري وكذلك الفيروسات، تلك المواد لها تاثير ضار علي صحة الإنسان وبعضها مسرطن.

10-الزيوت المهدرجة Hydrogenated oils:

الزيوت النباتية تستخلص من مصادرها بالمعاملة الكيميائية، ومن ثم فإن مواد كيميائية كثيرة تضاف لتغيير الرائحة والطعم، كما أن تلك الزيوت يتم تعليبها مع دهون أوميجا66omega-66، والتي قد ثبت أنها تؤدي إلي تغيير في الغشاء الخلوي في الخلايا، هذا والمعروف أن الأطعمة التي تحتوي علي نسبة مرتفعة من الدهون، تؤدي إلي زيادة الخطورة في الإصابة بسرطان القولون، وربما أيضاً سرطان الثدي. هذا وعند تسخين الزيوت النباتية، مثل زيت عباد الشمس، وزيت فول الصويا، فإنها تفرز مادة الألدهيدات التي تسبب السرطان، وأمراض أخري مثل الزهايمر، حيث أن وجبة مقلية بالزيت النباتي مثل السمك والبطاطس تحتوي 100-200 مرة ألدهيدات أكبر من الحد اليومي المسموح به للإنسان والذي أقرت به منظمة الصحة العالمية WHO، هذا إضافة إلي أنه عند قلي البطاطس لدرجة كبيرة حتي يقترب من أحد درجات اللون البني، فإنها تكون مادة «اكريلاميد» التي تسبب السرطان. في المقابل فإن إنتاج الزبدة وزيت الزيتون من الألدهيدات عند التسخين يعتبر قليل جداً مقارنة بالزيوت النباتية.

11-الإفراط في فيتامين بي يسبب سرطان الرئة:

يتواجد فيتامين بي بشكل أساسي في قشرة القمح-الردة-والتي يصنع منه العيش السن، ما عدا فيتامين بي12 والذي يتواجد أساساص في اللحوم، ومنتجات الألبان، والجبن والبيض والأسمال.

في دراسة جديدة قام بها باحثون من مركز السرطان بجامعة ولاية أوهايو، تفيد بأن الإفراط في تناول فيتامين بي خاصة B-6 or B-12 تزيد من مخاطر سرطان الرئة. المعروف من دراسات سابقة أن فيتامين B-6. B-9. and B-12 لهم فوائد في التقليل من مخاطر السرطان، هذا إضافة إلي فوائدهم ومزاياهم الأخري لصحة الإنسان، التي منها دعم وزيادة معدل التمثيل الغذائي، والحفاظ علي صحة الجلد والشعر وتقوية الجهاز المناعي والعصبي. لكن دراسات جديدة أوضحت أن تناول فيتامين بي B-12 and B-9 مكملات غذائية تزيد من مخاطر حدوث السرطان بنسبة 21%، خاصة سرطان الرئة، وفي تلك الدراسة التي نشرت نتائجها في مجلة Journal of Clinical Oncology، 22 أغسطس 2017، والتي اوضح خلالها الدكتور براسكي Brasky رئيس فريق البحث، أن تناول فيتامين B-6 أو B-12 بجرعات يومية (20 مللي جرامB-6 و55 ميكورجرام-B 12) لمدة عشر سنوات قد رفع من نسب حدوث سرطان الرئة في الذكور المدخنين بنسبة من 4-5 مرات عن غيرهم من الذين لم يتناولوا الفيتامين. أوضح براسكي أن فيتامين بي قد يتفاعل-معطلاً-مع ما يسمي مسار أيض ذرة الكربون وحيدة -one-carbon metabolism، وهذا المسار هو الذي يحفظ سلامة DNA، وكذلك تعبير الجينات المنظمة محدثاً خللاً مؤدياً للسرطان.

12-تناول الدهون والسمنة المفرطة وعلاقتهما بالسرطان:

في تقرير طبي حديث -إبريل 2017-أفاد بعض الباحثين البريطانيون عن إرتباط الوزن الزائد والسمنة المفرطة بالإصابة بسرطان الكلي، بما يعادل 25% خلال 2016-2016، وكذلك التدخين يؤدي إلي نفس نسبة الإصابة، وإن لم يتم التأكد حتي الآن من السبب في ذلك، إلا أن بعض العلماء يرجعون السبب للإنسولين الذي يفكك الكربوهيدرات والدهون، ومن ثم تجري معالجته جزئياً بالكلي، الأمر الذي يجعل زيادة الوزن والسمنة المفرطة تقاوم الإنسولين، عن طريق توقف الجسم عن الإستجابة له بشكل صحيح (كما لو أنه إنسولين فنكوش)، فيؤدي ذلك إلي زيادة نسبته بالجسم وينتج عن ذلك إستحثاث الخلايا علي الإنقسام بصورة أسرع من المعتاد ومن ثم السرطان.

دراسات جديدة عن علاقة الأغذية العالية الدهون بالسرطان:

1-زيت النخيل والإكثار من الدهون وعلاقتها بالسرطان:

بحث جديد، قام بإجراءه باحثون بريطانيون، بمنحة من المؤسسة العالمية لأبحاث السرطان World Cancer Research، وقاد الفريق البحثي البروفيسور«سلفادور أرنا» من معهد الأبحاث في بارشلونا IRB ، تبين من خلال نتائجة أن تناول الأغذية المحتوية علي دهون عالية تعمل علي الإسراع في إنتشار السرطان، فقد قام فريق البحث بإطعام الفئران وجبات غنية بالدهون وتحتوي علي حمض البالميتيك palmetic acid وهو أحد المكونات الرئيسية في زيت النخيل والتي يتوافر في الأغذية المنزلية، وكانت النتيجة أن تلك الفئران قد إنتشر فيها السرطان بصورة عنيفة، هذا وقد كشفت تلك الدراسة، ولأول مرة عن وجود بروتين يسمي «CD36» وهو يعمل كمستقبلات للدهون علي الخلايا، ويقوم بدور أساسي في إنتشار العديد من السرطانات المختلفة، مثل سرطان الفم وسرطان المبيض، وسرطان المثانة، وسرطان الثدي، وسرطان الرئة، وكذلك سرطان الجلد، وللتأكد من الدور الهام لهذا البروتين «CD36 » في إنتشار السرطان، قام الباحثون بإضافته لخلايا سرطانية من طبيعتها أنها لا تنتشر non-metastatic، والتي قد تحولت بفعل هذا البروتين الي سرطان منتشر metastatic cancer cells، لذلك يقوم الباحثون بجهود كبيرة لإنتاج أجسام مضادة لبروتين CD36، وذلك من اجل منع إنتشار السرطان، والتي سوف تكون سلاح فعال وقوي لعلاج مرضي السرطان في المستقبل، جاءت نتائج تلك الدراسة في مجلة نيتشر «Nature» .2016

2-الأغذية عالية الدسم وسرطان الثدي عند السيدات:

كشف باحثون من مركز السرطان في جورج تاون بواشنطن Georgetown Lambardi Comperhensive Cancer Center عن أن تناول الوجبات المرتفعة الدهون-الدسمة-تزيد من مخاطر سرطان الثدي في السيدات، وكذلك تنتقل تلك المخاطرعبر الأجيال، ولأن أسباب سرطان الثدي التي لها علاقة بأسلوب المعيشة life style، والتي تشمل شرب الكحول، قلة التمارين الرياضية أوالحركة والنشاط الجسماني، نوع وسيلة منع الحمل، العلاج الهرموني، السمنة، الرضاعة الطبيعية

هذا وقد أضاف الباحثون من خلال تلك الدراسة الخلل وعدم توازن الوجبات الغذائية أثناء الحمل، حيث أن تناول الأطعمة الدسمة والعالية الدهون أثناء الحمل تزيد من مخاطر وتطور سرطان الثدي عند المرأة، وتلك لا تقتصر فقط علي المرأة وإنما تنتقل تلك المخاطر للجنين وهو في الرحم، هذا ما أثبتته نتائج تلك الدراسة التي أجراها الباحثون عن الفئران، والتي نشرت نتائجها في مجلة Breast Cancer Research، في يوليو 2017.

3-الإكثار من تناول الدهون وسرعة حدوث السرطان:

في هذا البحث إكتشف باحثون من معهد بحوث «ليرنر» في كليفلاند بأهايو، علي إشارات خلال مسارات الخلية تسمي JAK2-STAT3، وهي التي تدفع نحو نمو خلايا السرطان الجذعية بالأمعاء، إستجابة لما يتناوله الشخص من دهون بكثرة خلال وجباته، تلك الخلايا الجذعية، تبين من خلال دراسات سابقة أنها السبب في إنتشار السرطان من القولون إلي المستقيم وإلي الجلد. في تلك الدراسة، قام الباحثون بتعطيل مسارات تلك الإشارات، في الفئران، وذلك في ظل تناول تلك الفئران علي وجبات غذائية غنية بالدهون، الأمر الذي عمل علي وقف نمو خلايا السرطان الجذعية في القولون، وبذلك شجع الباحثون في السعي لإيجاد علاج لسرطان القولون يعتمد علي تلك الخصائص. تلك النتائج أوضحت بما لا يدع مجالاً للشك، في الدور الكبير للنظام الغذائي والبيئي والمعيشي علي نمو وإنتشار الخلايا الجذعية في الأمعاء، وربط الباحثون بين تناول الوجبات العالية الدهون وحدوث سرطان القولون، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Stem Cell Report، في يوليو 2017. كان باحثون من Whitehead Institute for Integrative Cancer Research، في معهد ماساتشوتس للتكنولوجيا، قد نشروا بحثاً في مجلة Natur في مارس 2016، إكتشفوا من خلاله علاقة كبيرة بين تناول وجبات غنية بالدهون وحدوث سرطان القولون، حيث أن الدهون تحفز نمو وإنتاج خلايا جذعية بالأمعاء، نتيجة لحدوث طفرات مما يتسبب عنها سرطان القولون، حيث أن الدهون تشجع نمو والإنقسام السريع في الخلايا الجذعية مكونة أورام القولون السرطانية. المعروف أن الخلايا الجذعية تعمل علي تثبيط نمو الطبقة من الخلايا الطلائية التي تبطن الأمعاء، هذا ما حصل عليه الباحثون من خلال تجاربهم التي قاموا بإجراءها علي الفئران، حيث قام الاحثون بإطعام تلك الفئران بوجبات غنية بالدهون (60%) لمدة تسعة أشهر، فكانت النتيجة زيادة في أوزان جسم تلك الفئران 30-50%، وصاحبها أورام سرطانية في القولون، والذي لم يحدث في الفئران العادية.

4-السمنة في مرحلة المراهقة وحدوث السرطان:

نشرت مجلة السرطان Cancer، في عددها يوليو 2017، عن علاقة الوزن الزائد في مرحلة المراهقة سواء في الذكور وإناث بسرطان القولون وسرطان المستقيم، شملت الدراسة ما يقرب من 2 مليون، منهم مليون من الذكور، و707.212 من الإناث خلال مرحلة المراهقة وحتي 24 سنة، ومن خلال الفحص، تبين إصابة 1.977 من الذكور بسرطان القولون والمستقيم، و990 حالة إصابة بسرطان القولون والمستقيم من الإناث، تلك النتائج ربطت بين السمنة الزائدة وزيادة مخاطر الإصابة بسرطان القولون وسرطان المستقيم.

5-دهون البطن وخطورة حدوث السرطان:

في دراسة جديدة نشرتها مجلة أونكولوجي Oncology في 24 أغسطس 2017، رأس فريق البحث جامي برنارد Jamie Bernard أستاذ السموم والعقاقيرالمساعد في جامعة ميتشيجان، والتي أفادت بأنه يتحرر من دهون الجسم خاصة دهون البطن بروتين يعمل علي تحويل الخلايا العادية إلي سرطانية. المعروف أن ثلث السكان في أمريكا (38%) يعانون من السمنة، وتلك النسبة كما تقول جامي من المتوقع لها أن ترتفع لتصل إلي 42% في 2050، هذا ومن خلال دراسات عديدة سابقة، تقترن السمنة بالعديد من السرطانات، منها سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة وسرطان الكلي. إفترضت الدراسة أن مؤشر كتلة الجسم body mass idex (BMI)، ليس له صلة بحدوث السرطان، كما هو الحال مع الدهون الموجودة بالبطن، حيث تمثل تلك الدهون ضرراً ومشكلة كبيرة علي الإنسان، هذا وتعتبر أيضاً مصدر وعامل خطورة لمعظم المشاكل الصحية وأهمها السرطان. دهون البطن والتي تسمي بدهون الأحشاء visceral adipose fat (VAF)، هذه الدهون تحيط بالأعضاء الهامة بالجسم ومنها الكبد والبنكرياس والأمعاء، هي الأخطر في تسببها لمرض السرطان، مقارنة بالدهون الموجودة تحت الجلد sucutaneous، وهي دهون تخزن تحت الجلد مباشرة ولا تمثل م خطورة كبيرة مثل دهون البطن والأحشاءVAF والتي تعتبر دهون نشطة وتحفز حدوث السرطان، وذلك كما أوضحت النتائج من خلال إطعام الفئران بغذا به كمية مرتفعة من الدهون، وبعد تعريض الفئران للأشعة فوق البنفسجية B-rays كي تجعل الخلايا سرطانية، وبعد ذلك تم إزالة طبقة من الدهون lipeoctomy حول وسط الجسم، وبعد فحص تلك الدهون، تبين أن دهون الأحشاءVAF أنتجت بروتين بكمية كبيرة –مقارنة بالدهون التي تحت الجلد-وهو عبارة عن عامل نمو لخلايا الفيبروبلاست يسمي FGF2، إضافة إلي هرمون الإستروجين والذي يمثل عامل خطورة في حدوث السرطان. أوضح العلماء أنFGF2 قد إشتق من الخلايا الطلائية والخلايا الثديية mammary cells، وتلك الأنواع من الخلايا جاهزة وعلي إستعداد كبير لأن تتحول إلي سرطانية.

6-الدهون العالية المشبعة وسرطان الرئة:

نشر موقع رويترز 5 أغسطس 2017 عن دراسة أوضحت من خلال نتائجها أن من يتناولون الكثير من الدهون المشبعة والتي توجد بكثرة في الزبد ولحوم الأبقار، يتعرضون لمخاطر سرطان الرئة بنسبة 14% أكثر من الذين يتناولون القليل من تلك الدهون في وجباتهم، وأضافت «دانكسيا يو» من مركز فاندربيلت في نافشيل بولاية تنيسي، والتي شاركت في تلك الدراسة، أن الطريقة المثلي لتجنب سرطان الرئة هو الإبتعاد عن التدخين بالإضافة إلي الإبتعاد أيضاً عن الدهون المشبعة قدر الإمكان. هذا ومن خلال نتائج تلك الدراسة، تبين أيضاً أن الإكثار من تناول الدهون الغير مشبعة المتعددة مع الإقلال من الدهون المشبعة خاصة بين المدخنين، لا يقي فقط من أمراض القلب، وإنما يقي أيضاً من مخاطر سرطان الرئة. وقد نصحت الجمعية الأمريكية للقلب بإتباع نظام غذائي من أجل تجنب الأطعمة التي ترفع ضغط الدم، أو النظام الغذائي لدول البحر المتوسط، حيث ان كلا النظامين الغذائيين يعتمدان علي الطهي بالزيوت النباتية غير المشبعة-خاصة زيت الزيتون-وكذلك تناول المكسرات والفواكه والخضروات الطازجة، ومنتجات الألبان قليلة الدسم، والحبوب الكاملة والدواجن، والإقلال من تناول اللحوم الحمراء والسكر والملح.

7-إرتفاع الكوليسترول يساعد في إنتشار السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة إلينوي تناولت علاقة النواتج الأيضية للكوليسترول وعلاقته بإنتشار السرطان، حيث تبن من خلال نتائج تلك الدراسة أن المستويات المرتفعة من الكوليسترول تزيد من إنتشار سرطان الثدي إلي اماكن أخري بالجسم. المعروف أن ناتج أيض الكوليسترول وهو كولبريت culprit يعمل علي خطف الخلايا المناعية، ومن ثم إعاقتها عن القيام بوظيفتها في مهاجمة الخلايا السرطانية ومنع إنتشارها، لذلك فبدلاً من إيقاف الخلايا السرطانية عن الإنتشار، يسهل بعد خطفها من إنتشار السرطان. نشرت تلك الدراسة في مجلة Nature Communications في أكتوبر 2017، وقد أوضح الباحثون عن إكتشافهم علاج يقوم بوقف عمل ناتج الكوليسترول كولبريت culprit والجزيء الذي يقوم بوقف عمله يسمي «27 HC»، حيث قام فريق البحث يقودهم إيريك نيلسون بإطعام الفئران المصابة بسرطان الثدي بوجبات مرتفعة الكوليسترول، ولم يتعطوهم أي عقار يقلل من الكوليسترول المرتفع في تلك الفئران، في المقابل قام الباحثون بإعطاء مجموعة أخري من الفئران تم تغذيتها أيضاً بوجبات مرتفة الكوليسترول، لكنهم عالجوها بعقار «ستاتين statins» الذي يخفض الكوليسترول، تبين من خلال الفحص، أن الفئران التي بها كوليسترول مرتفع ولم تحصل علي مخفض الكوليسترول ستاتين حدث بها زيادة في حجم الورم السرطاني وزيادة في معدل الإنتشار، بيناالفئران التي عولجت بمخفض الكوليسترول قل فيها إنتشار السرطان ونقص حجم الورم السرطاني، هذا وتبين أيضاً من خلال الفحص، حدوث نشاط غير عادي للخلايا المناعية (التائية والمتعادلة) في المكان الذي يكثر فيه HC 27 مما يدل علي أن النواتج الأيضية للكلوليسترول -في غياب HC 27 -تخطف الخلايا المناعية لمساعدة الخلايا السرطانية علي الإنتشار، ولما كانHC 27 يعمل علي الخلايا المناعية ولا يعتمد علي نوع السرطان، لذلك يعتقد الباحثون أنه بالإمكان تطبيق ذلك النوع من العلاج لأنواع أخري من الأورام السرطانية.

بعض الدراسات علي الأغذية التي تقاوم السرطان:

في تقرير جديد قام به باحثون من المعهد الأمريكي لأبحاث السرطان American Institute for Cancer Research (AICR)، بالإشتراك مع برنامج المعونة العالمية لأبحاث السرطان World Cancer Research Fund (WCRF)، هذا التقرير قام من خلاله الباحثون بتقييم الأبحاث العالمية التي تتعلق بنوع الغذاء في الوجبات التي يتناولها الإنسان وكذلك السمنة والنشاط الرياضي وعلاقتها بمخاطر سرطان القولون، حيث تناول التقرير فحص وتقييم 99 دراسة، شملت 29 مليون فرد، أكثر من ربع مليون منهم تم تشخيصهم بإصابتهم بسرطان القولون، كما اوضح التقرير عوامل أخري تزيد من مخاطر حدوث سرطان القولون، وتشمل: تناول كمية كبيرة من اللحوم الحمراء أو اللحوم المصنعة procesed (ما يقرب من 500 جرام مطبوخ لحوم حمراء إسبوعياً)، والسمنة المفرطة والتي تزيد من مخاطر الإصابة بسرطان القولون، وايضاً شرب الكحوليات اليومي (30 جرام من الكحول) مثل الخمرة أو البيرة.

أوضح التقرير أيضاً أن تناول ما يقرب من 100 جرام من الحبوب الكاملة مثل الأرز البني أو الخبز المصنوع من القمح الكامل دون نـزع القشرة، بصـورة يوميـة يقلـل مـن مخاطر سرطان القولون بمعدل 17% أقل من الذين لا يتنـاولون الحبـوب الكاملـة، هـذا ويعتبر تناول الماكولات التي هي عبارة عن خضروات أو فواكه تحتوي علي أليـاف يقلـل أيضا من فرصة حدوث سرطان القولون، كما تقل فرصة حدوث سرطان القولون في الأفراد الذين يمارسون التمرينات الرياضية أو الحركة والنشاط الكثيرة، مقارنة بالذين يجلسـون كثيراً. تناول التقرير العلاقة بين سرطان القولون وبعض الأغذية، والتي لم يتم التأكيد علي نتائجهـا، مثـل زيـادة مخـاطر حـدوث سرطـان القولـون في الأفـراد الـذين لا يتنـاولون الخضروات والفواكه الغير نشوية، كما انه توجد نتائج تؤكد زيادة مخاطر السرطان عنـد الأفراد الذين يقل غذاءهم عن 100 جرام من الخضروات والفواكه، كما ان هنـاك نتـائج تؤكد تراجع مخاطر سرطان القولون عند الأفراد الذين يتناولون الأسماك والأغذيـة التـي تحتوي علي فيتامين سي بكمية كبيرة مثل البرتقال والفراولة والسبانخ.

الفصل الرابع:أعراض وعلامات وتشخيص السرطان

العلامات والأعراض الخاصة بالسرطان، كلاهما يعتبرهما الأطباء الإشارات التي تدلهم علي وجود إصابة أو مرض، وأن شيئاً بالجسم ليس علي ما يرام، و قد تتداخل الاعراض أو العلامات بحيث يوجد ما يماثل تلك العلامات عندما يحدث جروح للإنسان، أو تعب، أو مرض، أي أنها تعني أن خلل بجسم الإنسان أو حدوث شيئ ما ليس صحيحاً، والعلامة هي إشارة لا يراها إلا شخص لصيق أو قريب أو عزيز للمريض بالسرطان، وممكن للطبيب الماهر أو حتي الممرضة ملاحظتها، وقد تختلط العلامات مع أمراض أخري، علي سبيل المثال، الحمي، التنفس السريع-النهجان-، أصوات غير عادية تصدر من الرئة يمكن سماعها بسهولة من خلال سماعة الطبيب، عموماً كل العلامات قد تكون لمرض الإلتهاب الرئوي Pneumonia، لذا فإن تلك الأعراض والعلامات هي بمثابة إنذار مبكر للدلالة علي ظهور السرطان، لكنها في الوقت نفسه لا تؤكد علي وجوده بشكل محقق، مما يستدعي إستشارة الطبيب للكشف والفحص.

وقدذكر الخبراء في مجال علم السرطان، أن أكثر من نصف حالات السرطان التي تصيب الإنسان، يمكن تجنبها عن طريق تغيير نمط وأسلوب الحياة. هذا وقد ذكر هؤلاء الخبراء أن أكثر خمس أنواع من السرطان تم تشخيصها في الرجال هي: سرطان الرئة، وسرطان البروستات، وسرطان القولون، وسرطان المعدة وأخيراً سرطان الكبد. بينما في السيدات فكانت الخمس سرطانات الأكثر تشخيصاً هي: سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان الرئة، وسرطان عنق الرحم وأخيراً سرطان المعدة.

أما من ناحية الأعراض الخاصة بمرض السرطان، فهي الأخري إشارات، يمكن أن يحسها أو يشعر بها المريض، بينما يصعب علي الآخرين ملاحظتها بسهولة، علي سبيل المثال فإن أعراض مثل الضعف العام والهزال، وضيق التنفس، قد تكون ناتجة أيضاً عن إلتهاب رئوي وليس بسبب مرض السرطان. كما أن وجود علامة أو عرض واحد لا يُعد كافياً بمفرده للتيقن من السبب، علي سبيل المثال، فإن ظهور طفح جلدي عند الأطفال، قد يكون علامة علي عدد من الأسباب، مثلاً الحصبة، أو مرض جلدي، أو حساسية لبعض أنواع الطعام، لكن إذا كان الطفل قد أصيب بطفح جلدي بالتوازي مع علامات أو أعراض أخري مثل حمي شديدة، برودة وقشعريرة، وآلام، وإحتقان بالزور، فعند ذلك يمكن للطبيب أن يكون رؤية اكثر وضوحاً عن نوع المرض، في بعض الأحيان فإن العلامات او الأعراض المرضية لا تعطي-بمفردها- رؤية واضحة كي يعتمد عليها الطبيب في تشخيصه للمرض، لذا فإنه في مثل تلك الحالات يلزم بعض التحاليل والفحوصات وبعض الإجراءات الطبية، مثل عمل أشعة سينية (أشعة إكس X)، أو أشعة مقطعية CT scan، أو رنين مغناطيسي MIR، أو رسم سطحي بإنبعاثات البوزيترون PET، أو موجات فوق صوتية من أجل تحديد مكان الورم السرطاني وكذلك العضو الذي به الورم.

أيضاً قد يلزم إجراء تحليل سكر، دهون، بروتينات، وDNA علي المستوي الجزيئي لتحاليل عينات الدم الماخوذة من الشخص المصاب، علي سبيل المثال يحرر أو يكون سرطان البروستاتا مستويات مرتفعة من مواد كيميائية تستخدم دلالات لأورام البروستاتا وتسمي «PSA prostate-specific antigen»، تذهب للدم ويمكن قياسها وتحديدها من خلال تحليل عينة دم. أو يمكن أخذ عينة من الورم خزعة «بيوبسي-biopsy» لفحصها ميكروسكوبياً، أو استخدام الإندوسكوب (مجواف) وهو آلة إنبوبية مرنة تستخدم لفحص الأعضاء المجوفة مثل المريء أو المعدة أو البلعوم أو المثانة ومثيلتها من الأعضاء المجوفة الأخري.

بعد تشخيص المرض، ولكي يحدد الطبيب مدي إنتشار السرطان، وكذلك المرحلة التي عليها السرطان، والتي من خلالها يحدد الطبيب المعالج الأسلوب الأمثل في العلاج. الطريقة التي يتم من خلالها تحديد مراحل أغلب السرطانات الشائعة، هي نظام «TNM»، حيث T تشير لكلمة ورم وهي من واحد إلي أربعة «1-4» حيث تشير إلي الدرجة التي عليها حجم السرطان الأولي، و N تشير إلي درجة إنتشار السرطان قرباً من الغدد الليمفاوية، وهي من صفر-3، حيث لو أن T تساوي صفر معناها سرطان غير منتشر، وهكذا، بينما M تشير إلي ما إذا كان السرطان قد إنتشر لعضو آخر بالجسم أم لا، وهي تأخذ أرقام من صفر-1، علي سبيل المثال لو كان السرطان أو الورم صغيراً ولم ينتشر إلي الغدد الليمفاوية أو إلي أعضاء أخري بالجسم، يكون وصفه أو وضعه كالتالي: «T=1. N=0. M=0».

عموماً توصيف TNM يؤدي إلي تعريف بسيط لمراحل السرطان، من صفر إلي 4، بحيث الأعداد الأقل تشير إلي أن السرطان قد إنتشر قليلاً، ومن ثم يمكن علاجه والشفاء منه، بينما المرحلة 4، تشير إلي أن حالة السرطان مستعصية وغير قابلة للعلاج.

كيفية تكوين السرطان لعلامات وأعراض المرض:

السرطان عبارة عن مجموعة من الأمراض تتسبب علي الأقل في علامة أو عرض واحد، عموماً العلامات والأعراض تعتمد في شكلها علي مكان السرطان من الجسم، وحجم الورم السرطاني، ومدي تأثر الأعضاء أو الأنسجة الموجود فيها السرطان، فإذا كان السرطان من النوع الذي ينتشر- metastasized، ففقد تظهر العلامات او الأعراض في أماكن متفرقة ومختلفة من الجسم، ومع استمرار نمو السرطان، فإنه يبدأ في الزحزحة-التحرك-نحو الأعضاء المحيطة، والأوعية الدموية، والأعصاب، وبذلك يمثل ضغطاً والذي من خلاله يشعر المريض ببعض العلامات والأعراض الخاصة بهذا النوع من السرطان، فإذا كان بمكان حساس، كالمخ مثلاً، فإن أقل أو أصغر ورم سرطاني به لا شك سوف يسبب أعراضاً واضحة للإنسان المصاب، حيث يضغط علي الخلايا العصبية ويعوق وصول الإشارات العصبية هناك والتي سوف يعقبها خلل في تأدية الوظائف الحيوية بالخلايا، اما إذا كان الورم في الكُلي فإنه يعوقها عن وظيفتها الإخراجية، أيضاً إذا كان الورم بنخاع العظام، فقد يعوق إنتاج خلايا الدم في المقابل، فإن السرطان قد يبدأ بمكان ثم لا يعطي أية علامات أو أعراضحتي يصل الورم السرطاني لحجم كبير نسبياً

ومن هنا تبدأ الأعراض في الظهور، علي سبيل المثال، السرطان الذي يصيب البنكرياس، لا يسبب أعراضاً واضحة عندما يكون حجمه صغير، حتي إذا ما وصل إلي حجم كبير بما فيه الكفاية كي يضغط علي الأعصاب القريبة وكذلك الأعضاء المحيطة بالبنكرياس، من هنا يبدأ المريض في الإحساس بالألم والمرض خاصة في الظهر أو البطن، نوع آخر من السرطان الذي ينمو حول القناة المرارية، ومع استمرار نموه، يضغط علي القناة الصفراوية ومن ثم يمنع تدفق العصارة المرارية بها، والتي ينتج عنها إصفرار في عين وجلد المريض والذي يُسمي «يرقان jaundice »، وعندما يصل سرطان البنكرياس إلي مثل تلك العلامات والأعراض، فإن السرطان عادة ما يكون في مرحلة متقدمة، وأنه قد إنتقل إلي أعضاء أخري بالجسم.

ولأن الخلايا السرطانية في نموها تستنزف معظم طاقة الجسم وتستهلك العناصر الغذائية الحيوية التي تحتاجها خلايا الجسم العادية لأداء وظائفها ونموها العادي، لذا فإن مريض السرطان يمكن للسرطان أن يسبب أعراضاً أخري، منها الحمي **fever**، والتعب الشديد، وفقدان في الوزن، ، والأنيميا والشعور بالإرهاق، أو قد ينتج عن نشاط الخلايا السرطانية مواد تعمل علي تغيير المسارات الخلوية التي من شأنها أن تحول الغذاء إلي طاقة يعتمد عليها الجسم في نشاطاته، أو قد ينتج من نمو بعض الأورام تكوين هرمونات، كالتي تُنتجها الغدد الصماء بالجسم في الظروف العادية، لذا فإنها في حالتها السرطانية تغمر الجسم بفائض من تلك الهرمونات -المنظمات-الكيميائية، والتي لها تأثير سلبي علي الجسم، أو قد يقوم السرطان بتحفيز الجهاز المناعي علي تفاعلات مع الجسم ومن ثم تظهر في صورة أعراض وعلامات، او قد تتعارض مع وظائف الجهاز المناعي، مما يمهد لبعض الإصابات بالميكروبات الإنتهازية، أو قد يحفز تكوين مواد في الدم، تسبب أعراضاً، عادة تكون غير مرتبطة بالسرطان، علي سبيل المثال بعض أنواع سرطان البنكرياس، قد يتسبب في تكوين مواد تسبب حدوث جلطات-تجمعات دموية-في الأوردة التي بالساقين، هذا بالإضافة إلي أن بعض السرطانات التي تصيب الرئة، تكون مواد شبيهة بالهرمونات، تعمل علي رفع مستوي الكالسيوم بالدم، ومن ثم تؤثر علي الاعصاب والعضلات، مما يجعل المصاب يشعر بالضعف والدوار، أيضاً بعض الأورام تعوق مرور الأكسجين إلي مساره الطبيعي في الأنسجة، أخيراً فإن الورم السرطاني يستنزف الجسم ويهلكه في النهاية.

الأعراض والعلامات تساعد في الإكتشاف المبكر للسرطان:

عندما يتم إكتشاف السرطان في بدايته أي في مراحله الأولي، يصبح من السهل علاجه قبل ان يستفحل ومن ثم ينتشر إلي أجزاء اخري بالجسم، وخاصة إذا كان من السهل إزالته جراحياً، مثل سرطان الجلد، حيث يكون من السهل إزالته في عمق الجلد، والتي سوف تساعد المرضي علي البقاء أحياء علي الاقل خمس سنوات بعد التشخيص بنسبة 98% من المرضي، في المقابل فإنه إذا لم يكتشف مبكراً فإن فرصة بقاء المرضي علي قيد الحياة مدة خمس سنوات بعد التشخيص ضئيلة (16%). هناك أعراض وعلامات مؤكدة للسرطان، تتمثل في الجروح التي لا تلتئم، وتبدو مثل الجروح التي لا تشفي، والتغيير في عادات الأمعاء ووظيفة المثانة كأن يصاب المريض بإمساك، او إسهال، والتغيير في حجم البراز، او وجود دم في البراز وكذلك وجود ألم اثناء التبول أو وجود دم أو تغيير في البول، وجود بقع بيضاء داخل الفم او علي اللسان، وجود سماكة او كتلة في الثدي أو اي منطقة أخري بالجسم، أيضاً صعوبة عند بلع الطعام، مشاكل في الهضم لا تشفي، أيضاً ظهور ثآليل أو شامات بالجلد وتغيير في لونه، أيضاً السعال المستمر مع بحة في الصوت.

الطرق الجديدة في طرق تشخيص السرطان:

1-خرطنة جينات السرطان:

دراسة التتابع الجيني gene sequence، الخاصة بخلايا السرطان، تعد من التقنيات الحديثة المستخدمة في التشخيص الدقيق للسرطان، وكذلك لتخليق وإنتاج علاجات او عقاقير مفصلة tailored أو علي مقاس كل مريض علي حدة، كما يلي:

أ-خريطة لجينوم السرطان تعتمد علي تكنولوجيا المصفوفات الصغيرة:

لأن خلايا السرطان تبدو متشابهة عند الفحص الميكروسكوبي، كما انها قد تتشابه في الأعراض التي تسببها، إلا انها في الواقع قد تكون مختلفة فيما بينها بشكل كبير، لذلك إستطاع «تود جولب» الباحث في معهد ماساتسوستس للتكنولوجيا بتصميم مشروع شامل لجينوم السرطان، وذلك من خلال فحص آلاف العينات من الاورام السرطانية المختلفة من أجل تصنيفها بإسلوب علمي صحيح، حيث إعتمد من أجل تحقيق ذلك علي تكنولوجيا المصفوفات الميكرو، أو ما يسمي برقائق DNA، تلك الرقائق عبارة عن رقائق زجاجية في حجم طابع البريد، عليها شبكة نقط متقاطعة، يصل عددها إلي 16 ألف نقطة، وذلك من اجل أن تمسك DNA، وكل نقطة يحدث أن تقوم فيها كل شدفة fragment منDNA بدور المسبر probe، حيث أنه عندما يتم تمرير عينةDNA جينات الورم السرطاني، فإن كل جزء منDNA أو RNA سوف يرتبط بالمكمل complementary له، وبعد خطوة التسخين إلي درجة حرارة 113 لمدة ساعات قليلة، يحدث أن تلتصق بالرقيقة منتجات مكونات جينوم الورم السرطاني المعين، وهذا المنتج عبارة عن بروتينات تشفر لها جينات الورم السرطاني، وكمية البروتين المرتبطة تعكس -إيجابياً-نسبة وكمية نشاط الجينات، فكلما كانت جينات بعينها هي الاكثر نشاطاً-أي تنتج بروتينات أكثر-تكون هي الأكثر في الورم محل البحث والدراسة.

وقد أوضحت إحدي التجارب علي رقائق DNA، أنه يوجد مدي واسع من الأورام تشترك في جينات-نشطة-يصل عددها إلي 17 جين.

ب-برنامج كمبيوتر لتشخيص وتحديد نوع ومكان السرطان تلقائياً من خلال عينات الدم:

قام باحثون من جامعة كاليفورنيا في لوس أنجيلوس بالولايات المتحدة الامريكية، بتطوير برنامج كمبيوتر لتسخيص وتحديد نوع ومكان السرطان تلقائياً من خلال عينات الدم الماخوذة من المرضي، نتائج ذلك البحث نشرتها مجلة «بيولوجيا الجينوم Genome Biology» في مارس 2017، يقوم البرنامج بالبحث عن وكذلك تحديد أنماط جزيئية خاصة specific molecular patterns موجودة في DNA السرطان بصورة حرة في دماء المرضي، ومن خلال مقارنة التتابع النيوكليوتيدي لها sequence-البصمة الوراثية-مع قاعدة بيانات database لعلم وراثة الأورام السرطانية المكتسبة والماخوذة من بيانات لأنواع من السرطانات المختلفة، باستخدام علامات مميزة وتسمي «دلالات» أو «واسمات markers» خاصة بالسرطان، أضاف الباحثون أن ذلك البرنامج من الدقة بمكان في تشخيص السرطان مبكراً أي حتي في بداية تكوين السرطان

بالرغم من أن مستوي DNA الموجود في عينات الدم لمرضي الأورام يكون منخفضاً تلك المرحلة، ذلك أن البرنامج يساعد في التشخيص المبكر للسرطان، وهذا لا يتوافر في الطرق التقليدية الاخري المستخدمة في التشخيص.

ج-خرطنة الجينات تحسن من تشخيص السرطان:

التغييرات التي تحدث في تركيب الجينوم تبدو اكثر وضوحاً خاصة في الخلايا السرطانية، فقد إكتشف علماء من معهد بابرام Babram في كامبريدج بإنجلترا، طريقة جديدة يتم من خلالها تحديد التغييرات التي تحدث في جينوم خلايا السرطان، ومن ثم تدفع في إتجاه تحسين وسرعة تشخيص السرطان، هذا إضافة إلي إيجاد العلاج المناسبة والتي تستهدف بالأخص السرطان بصورة شخصية، بمعني علاج يتم تفصيله علي مقاص tailored المريض. نشرت نتائج هذه الدراسة في مجلة Genome Biology، في يوليو 2017.

في تلك الدراسة، تم استخدام تطبيق جديد يسمي Hi-C، وهو يسمح للباحثين بخرطنة mapping المادة الجينية-كيفية ترتيب القواعد النيتروجينية فيها وتسمي تتابع جيني sequence داخل الخلايا، ومن خلال النتائج والمعلومات عن التتابع، يستطيع العلماء تعريف التغييرات الجوهرية التي حدثت بالجينوم بسهولة، مثل تلك التي تحدث عند إعادة ترتيب الكروموزومات وما يحدث فيها من تبادل لأجزاء كبيرة من DNA، أو ما يحدث من تحريك لأجزاء من الجينوم تسمي chromosomes، أو ما يحدث من نسخ عدد متنوع ينتج عنها محو أو نسخ للمادة الوراثية والتي قد يكون لها تأثير قوي وشديد علي سلوك الخلية بعد ذلك، ما سبق من تغييرات لا تستطيع إيضاحها أو قياسها الطرق التقليدية الأخري السابقة، هذا بالإضافة إلي أن ذلك التطبيق أقل في التكلفة من تطبيق طرق التتابع القياسية المتبعة في المعامل.

إستخدم الباحثون خلال تلك الدراسة طريقة Hi-C لفحص جينوم خلايا السرطان في ستة أشخاص مصابون بأورام سرطان المخ، حيث إستطاعوا الكشف وتحديد-بدقة كبيرة-ما حدث من تغييرات جوهرية في جينوم الخلايا، ومن خلال النتائج، تم دراسة الكشف بصورة واسعة عن التغييرات في كل الجينوم، ومن ثم أثبتت تلك الطريقة Hi-C أنها وسيلة هامة وضرورية لفهم أوسع لما حدث من تعقيدات صاحبت التغييرات التي تمت في العديد من السرطانات.

2-تقنية جديدة للكشف السريع عن السرطان:

إكتشف علماء من جامعة ستانفورد تقنية جديدة يمكن عن طريقها الكشف وتحديد لطفرات الجينية في كمية ضئيلة جداً من DNA الذي يتحرر من الخلايا السرطانية ويسير مع الدم، هذا الإختبار أو التقنية الجديدة تسمي single-color digital PCR، وهي تقنية فائقة الحساسية، يتم خلالها تفاعل وحيد، لذلك فهي غير مكلفة وسريعة.

تلك الدراسة عن هذه التقنية الجديدة نشرت في مجلة The Journal of Molecular Diagnostics، وذلك يوم 14 أغسطس 2017. أوضح الدكتور هانلي Hanlee P. Ji مدير مركز تكنولوجيا الجينوم، والبروفيسور بقسم الطب في جامعة ستانفورد بكاليفورنيا، عن قيامه هو وزملاءه باستخدام عينات مأخوذة من ستة مرضي وذلك لفحصها، خمسة من هؤلاء المرضي قد تم من قبل تشخيصهم بإصابتهم بسرطان القولون، والمريض السادس تم تشخيصه بسرطان Cholangiocarcinoma، بعد جيل وتسجيل طفرة مضبوطة علي المقاس، إستطاع الباحثون من تحديد والتعرف علي كمية ضئيلة جداً من DNA الخاص بالسرطان في دماء ثلاثة من المرضي، أحدهم تم قد تم التعرف علي ثلاثة طفرات مختلفة به، اما الثلاثة والذين لم تظهر في دمائهم DNA سرطاني، فكانوا وقت أخذ العينات يخضعون للعلاج.

يتميز إختبارsingle-color digital PCR بعدة مميزات، منها أنه يستهدف التتابع الجيني المحدد والمعلم، بحيث يمكن تقديره باستخدام PCR، أما الميزة الأكبر لتلك التقنية الجديدة فهي أنها لا تعتمد علي الإكثار المسبق pre-amplification للأجزاء الجينومية، والذي تتطلبه طرق الكشف السابقة، وكانت تصاحبها الكثير من الأخطاء والإنحياز.

3-التشخيص المبكر والمباشر للسرطان في مراحله الأولي:

نظراً للكمية الضئيلة جداً من DNA التي تحررها-تطلقها-الخلايا السرطانية في الدم، مما يجعل من الصعوب تشخيص وتحديد السرطان من خلالها، إضافة إلي للتغييرات الجينية المرتبطة بالسرطان، دون إلمام ومعرفة الطفرات الموجودة عند بداية حدوث السرطان primary tumor الأمر الذي دفع فالين وزملاءه Phallen et al علي إكتشاف طريقة فائقة الحساسية لتحديد كمية ضئيلة من DNA السرطان بالدم، وتم تسمية تلك التقنية target error correction sequencing (TEC-Seq)، والتي عالجت الصعوبات السابقة التي كانت تواجه الباحثون عند تشخيص السرطان خلال الدم، ومن ثم فبالإمكان تحديد كمية ضئيلة جداً منDNA السرطان تسير في دم المريض، حتي في بداية حدوث السرطان، مما سوف يسهل التشخيص المبكر والعلاج الأفضل والمناسب. قام الباحثون بفحص 58 جين مرتبط بالسرطان، بحجم 81 ألف قاعدة 81 Kb، وللتأكد من حساسية تلك التقنية، تم إجراء تحليل لبلازما مأخوذة من 44 شخص سليم ، قد تبين من خلال الفحص ظهور تغييرات مرتبطة بمرض يسمي hematopoiesis في 16% من الأشخاص الذين لم تبدو عليهم أعراض لهذا المرض، ودون حدوث تغيير في الجينات التي تدفع driver genes والتي تنتمي للسرطانات الصلبة. وبتقييم 200 مريض سرطانات متنوعة هي سرطان القولون وسرطان الثدي وسرطان الرئة وسرطان المبيض، من خلال التقييم، تم تحديد حدوث طفرات جسدية في بلازما 71% من مرضي سرطان القولون، و59% مرضي سرطان الثدي، و59% مرضي سرطان الرئة، وأخيراً 68% في مرضي سرطان المبيض، وذلك في سرطان المرحلة الأولي والمرحلة الثانية، كما أن الكشف عن الطفرات في دم المرضي، أظهر إرتفاع ملحوظ ومعه تغييرات في الأورام لهؤلاء المرضي.

هذا وقد تبين وجود كمية كبيرة من DNA السرطان في دم مرضي سرطان القولون والمرتبط بحدوث إنتكاس وإرتداد للمرض بعد العلاج، تلك التحاليل تعطي رؤية تطبيقية لتشخيص السرطان المبكر والدقيق، دون الحاجة لأخذ عينات خزعات – بيوبسي- أو غيرها مما كان يتم من قبل، وما يترتب عليها كذلك من وضع إستراتيجيات للعلاج تتناسب وحجم المرض في بدايته، والتي سوف تسهم بشكل كبير في تقدم وتطور العلاجات الخاصة بالسرطان. نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة Science Translational Medicine في 16 أغسطس 2017.

4- قلم يتعرف علي السرطان بدقة كبيرة خلال 10 ثوان:

إبتكر علماء من جامعة تكساس في أوستين جهاز جديدة يمكن حمله باليد يستخدم في التعرف السريع والدقيق علي السرطان في ثوان معدودة (10-30 ثانية)، هذا الجاز في صورة قلم ويسمي «ماسسبيك بين MasSpecPen»، هذا الجهاز سوف يساعد الطبيب في التعرف السريع علي السرطان عند إجراء الجراحة لإستئصال الأورام السرطانية خاصة في الأورام التي يواجه الجراحون أمامها تحدياً حيث تكمن مشكلة كبيرة في إيجاد حدود فاصلة بين النسيج المصاب بالسرطان والنسيج الطبيعي، والتي قد يصاحبها إستئصال أنسجة سليمة وتدمير للأنسجة السليمة، او قد يترك أنسجة سرطانية دون إستئصال، هذا وتتميز تلك التكنولوجيا بالدقة الكبيرة والآمان الكبير، كما يتميز الجهاز بالتشخيص السريع مقارنة بالطرق الأخري، هذا إضافة إلي أنه غير مكلف. نشرت نتائج وشرح لتلك التكنولوجيا الجديدة في مجلة Science Translational Medicine، وذلك في 6 سبتمبر 2017. تصل الدقة في تشخيص السرطان باستخدام هذا الجهاز الجديد إلي 96%، هذا إضافة إلي أن الجهاز يتعرف علي نواتج أيض الخلايا التي تنفرد بتكوينها الخلايا السرطانية دون السليمة، وتعتبر المواد الكيميائية بصمة للأنسجة. يتم استخدام الجهاز بواسطة لمس قلم الجهاز للجزء من النسيج المراد إختباره، ومن خلال اللمس، يرسل القلم قطرة ماء صغيرة، تتحرك خلالها المواد الكيميائية الموجودة في الخلايا الحية، تتحرك تلك المواد الكيميائية خلال قطرة الماء، حيث يتم بعد ذلك شفطها-إعادة إمتصاصها- بواسطة القلم كي يتم تحليلها، وذلك بعد توصيل القلم بجهاز مطياف الكتلة mass specrometry، والذي به كاشفات kit تلك الكاشفات يمكنها قياس كتلة آلاف المواد الكيميائية في الثانية الواحدة، والنتيجة هي الحصول علي بصمة كيميائية، يمكن من خلالها التأكد من وجود السرطان ام لا في الأنسجة محل الشك. تمكن فريق البحث في تلك الدراسة من إختبار عينات لأنسجة سليمة واخري سرطانية باستخدام الجهاز الجديد، حيث إختبرت عينات من سرطانات مثل سرطان الثدي وسرطان الرئة وسرطان الغدة الدرقية وسرطان المبيض، حيث أمكن الجهاز إختبار أنسجة سمكها 1.5 ملليميتر- 6. ملليميتر، دون التسبب في تدمير للأنسجة كما كان يحدث عند استخدام الطرق الأخري، هذا ويتوقع الباحثون البدء باستخدام تلك التكنولوجيا وهذا الجهاز الجديد في العام 2018.

بعض التطبيقات علي التشخيص المبكر والسريع لأنواع من السرطانات:

1- الكشف المبكر لسرطان المخ «جليوما glioma:

قام باحثون بمعهد أبحاث السرطان في لندن Institute of Cancer Research مع زملائهم بأوربا وأمريكا في بحث دولي عن الكشف المبكر لسرطان المخ «جليوما glioma » ونشرت نتائجهم تلك الدراسة في مجلة Nature Genetics«» عدد «مارس 2017»، شملت الدراسة ثلاثون ألف حالة منهم 12496 حلة سرطان المخ «جليوما» و18190 حالة سليمة، وتتبعت الدراسة في جميع الحالات التتابع الجيني في DNA الخلايا ومن ثم حصلوا علي معلومات شديدة الأهمية وتعتبر ثروة للإستفادة منها ومعرفة التتابع الجيني الذي يمهد للإصابة بسرطان المخ وكذلك التشخيص المبكر والسريع، وقد كشف الباحثون عن ثلاثة عشرة خطأ وراثي -طفرات-مرتبطة بزيادة الخطورة في الإصابة بسرطان المخ بما يعادل 30% خطورة. وقد ذكر الباحثون مثال لما حدث من طفرة في DNA والتي غيرت نشاط جين «HEATR3» فزاد من خطورة الإصابة بسرطان المخ، هذا بالإضافة إلي أنه تم تحديد وإثبات حدوث تغييرات جينية جديدة، مما أعطي أدلة قوية وكافية علي أن أخطاء في الحامض النووي DNA errors وبالتالي تغيير في جينات «p53. EGFR» وكذلك الجينات التي تحمي نهايات الكروموزومات وهي TERT. RTEL1 مما أدي لحدوث سرطان المخ في العينات التي تمت دراستها.

2- طريقة جديدة لتشخيص أفلاتوكسين كأحد مسببات السرطان:

علماء من معهد ماساتشوتس للتكنولوجيا Massachusetts Institute of Technology «MIT» في بحث آخر عن طريقة جديدة يمكن من خلالها معرفة مقدار التعرض لبعض السموم الفطرية الشديد الخطورة والمسبب للسرطان وهو « الأفلاتوكسن aflatoxin» قبل تكون الورم السرطاني بالكبد، نشرت نتائج هذا البحث في دورية الأكاديمية الدولية للعلوم Proceeding of the National Academy of Science، خلال مارس 2017. المعروف أن الأفلاتوكسين ينتج من تلوث بعض المحاصيل كالذرة والفول السوداني وبعض المحاصيل الأخري بفطر «الأسبرجيللس فلافس Aspergillus flavus » ومن ثم عندما يتناول الإنسان تلك المحاصيل الملوثة يصاب بسرطان الكبد بنسبة تصل إلي 80%. قام فريق البحث بتتبع الطفرات التي تنتج بتأثير فعل سم الأفلاتوكسين قبل تكون السرطان في الكبد، وذلك من خلال تعرض الفئران لجرعات من الأفلاتوكسين، بعد الولادة بأربعة أيام، وبعد تعرضهم للأفلاتوكسين تكون لدي جميعهم سرطان في الكبد، قام الباحثون بالتعرف وتحديد التتابع النيوكليوتيدي DNA sequence لعينات من الورم السرطاني، وأيضاً من من عينات الكبد كانت قد أخذت بعد عشرة أيام فقط من التعرض للأفلاتوكسن وقبل تكون الورم السرطاني.

الخلاصة انه بعد عشرة أسابيع، وجد فريق البحث تغير في القواعد النيتروجينية (طفرات مميزة)، وأن 25% من الطفرات قد حدثت عند التتابع للقواعد النيتروجينية «سيتوزين-جوانين-سيتوزين -CGC-، بمعني انه عند تكرار ذلك التتابع فإنه يتبعه حدوث طفرة في القاعدة »جوانين G أي عندما تحاط من كلا جانبيها بالقاعدة سيتوزين C، مما يعتبره العلماء كبصمة تميز وجود الأفلاتوكسن والتي يعتبرونه مؤشر مبكر علي تكوين الورم السرطاني بالكبد، أي ان ذلك تشخيص مبكر لسرطان الكبد، كما يؤكد الباحثون أن هذه الطريقة في التشخيص أكثر دقة آلاف المرات من التتابع التقليدي للحامض النووي DNA، مما يسمح لهم بأن الطفرات النادرة التي وجدوها ليست أخطاء بسيطة وعادية مما يحدث وإنما من تأثير الأفلاتوكسين. قارن الباحثون تتابع للطفرات التي حدثت نتيجة تعرض الفئران للأفلاتوكسين مع التتابع الجيني الذي حدث في أورام الكبد لأكثر من 300 مريض حول العالم، حيث تبين لهم بصمة خلايا الفئران مماثلة تقريبا للبصمة في ثلاثة عشرة مريض والتي تأكد للباحثين أنهم تعرضوا من قبل للأفلاتوكسين خلال وجباتهم. ويأمل الباحثون في إبتكار إختبار يمكنهم بسهولة من التعرف علي صورة للطفرات mutational profile من خلال إختبار بسيط من عينة دم المريض، ومن ثم فإن العينات الإيجابية، سوف تكون مفيدة للتعرف علي ما إذا كان الورم السرطاني في الكبد قد بدأ، حيث يمكن إزالته جراحياً. أيضاً يمكن استخدام هذا الإختبار لدراسة بعض العلاجات الجديدة التي تقي من السرطان مثل «أولتيبراز oltipraz» أو النظم الغذائية التي تجنبنا الطفرات التي تحدث من تأثير الأفلاتوكسين.

هذا وقد أوضح Roebuck وآخرون 1991، أن التعرض المزن للأفلاتوكسين AFB1 تعد وسيلة فعالة لحدوث سرطان الكبد، حيث انه عند إطعام الفئران من نوع F344 للأفلاتوكسن AFB1 بجرعات 25 ميكروجرام يومياً لمدة خمسة أيام علي دورتين، فإنه يتكون في أكبادها بؤر foci، والتي يتبعها تحول الخلايا إلي سرطانية بعد 2-3 أشهر.

3-طريقة جديدة وبسيطة لتشخيص السرطان:

دون الحاجة لأخذ عينات biopsy، وكذلك لمتابعة كفاءة العلاج الذي يحصل عليه مريض السرطان، أعلن أندي تاو Andy Tao أستاذ الكيمياء الحيوية بمركز أبحاث السرطان في جامعة بردو Purdue University، وزملاءه عن إكتشافهم إختبار بسيط يمكن من خلاله التعرف علي السرطان نشرت نتائج البحث في دورية National Academy of Science في شهر مارس 2017، ركز البحث علي مرض سرطان الثدي، وإعتمد علي وجود الفوسفوبروتينات phosphoproteinsكواسمات حيوية biomarkers، للدلالة علي السرطان، لأن إضافة مجموعة فوسفات للبروتين-فسفرة البروتين protein phosphorylation يؤدي لحدوث السرطان، لذا قام فريق البحث بمقارنة عينات دم مأخوذة من 30 مصابة بسرطان الثدي مع ستة عينات سليمة، ثم بعد فصل البلازما من عينات الدم، تم استخدام الطرد المركزي الفائق السرعة لفصل جسيمات دقيقة microvesicles والإكسوزومات exosomes وكلاهما تتحرر من الخلايا لتدخل إلي تيار الدم كي تقوم بالتواصل بين الخلايا بعضها، كما أنه يعتقد أنها تلعب دور في إنتشار السرطان من مكان لآخر بالجسم، وبما أن تلك الجسيمات تحاط بغشاء خلوي وأيضاً-وهو الأهم-أنها موجودة في كل أنواع السرطانات وتحتوي علي فوسفوبروتينات.

4-التشخيص السريع لسرطان الثدي HER2-positive breast cancer:

يوجد جين في خلايا الثدي عند الإنسان يسمي Human epidermal growth factor receptor2 «HER2»، مسئول عن إنتاج بروتين يعمل كمستقبل في خلايا الثدي، وهو هام للحفاظ علي سلامة واستمرار حياة الخلايا، إستنتج باحثون من أنه إذا حدث لهذا الجين عطب أو شذوذ abnormalities-وحتي الآن غير معروف سبب حدوث ذلك-لأنه لا ينتقل وراثياً، لذا فوجوده يجعل السرطان عنيفاً، في استمرار الخلايا التي تحمله في الإنقسام، كما يُعجل من إنتشار السرطان في الخلايا الأخري، مقارنة بالخلايا التي تفتقد هذا الجين المعطوب. وللكشف عن هذا الجين يجعل الكشف المبكر لسرطان الثدي أسرع وأسهل، علماً بأنه توجد أربع إختبارات مختلفة للكشف عن هذا السرطان بالثدي الذي يحمل الجين HER2 والتي ساعدت في العلاج المبكر ومن ثم الشفاء، علماً بأن أعراضه تتشابه مع أي نوع من سرطان الثدي الأخري، والعلامة النموذجية له هو وجود كتلة من الورم بالثدي أكثر صلابة من محيطها في أجزاء الثدي الأخري، هذا إضافة إلي أعراض أخري تتمثل في تغير في شكل الثدي، إفرازات من الحلمة، ألم بالثدي، إحمرار بالحلمة مع زيادة في سمكها. ويمكن للمرأة معرفة وتحديد ذلك بالفحص الشخصي بسهولة، او عن طريق الطبيب باستخدام الماموجرام mammogram (أشعة إكس تستخدم لفحص الثدي بالخصوص). الكثير من الناس يعتقدون أن سرطان الثدي يصيب النساء فقط، ولا يعرفون أن الرجال أيضاً يصابون بسرطان الثدي، لكن في حالة الرجال فإن عندهم مجموعة صغيرة من أنسجة الثدي خلف حلماتهم، وهذا هو المكان المناسب لجدوث السرطان فيه، ومن ثم فإن سرطان الثدي لا يزال يمثل مشكلة كبيرة في بعض الأماكن، علي سبيل المثال فإنه يصيب حوالي 10% من الرجال في المتوسط في إيرلندا الشمالية كل عام، ومن علامات واعراض المرض التي تتشابه بين الرجال والنساء في سرطان الثدي، ما يلي:

-ظهور الحلمة مقلوبة inverted nipple

-ورم في أي مكان داخل أنسجة الثدي

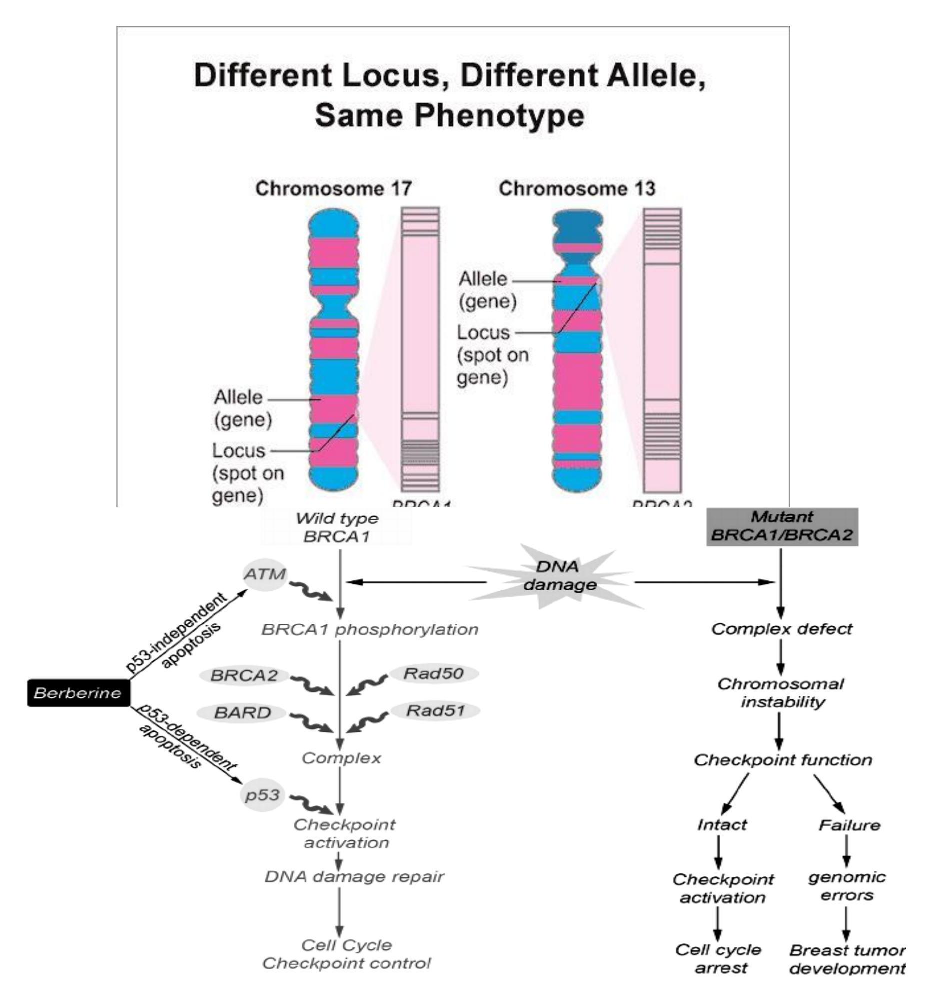
-إفرازات الحلمة

-قرحة أو ورم

أ-الكشف المبكر عن سرطان الثدي وسرطان المبيض من خلال الجينات:

في دراسة جديدة قام بإجراءها باحثون من قسم الصحة العامة بجامعة كامبريدج، ونشرت نتائجها في JAMA في يونيو 2017، للكشف المبكر عن سرطان الثدي وسرطان المبيض، للذين يحملون النسخ المعطوبة faulty من جينات BRCA1، و BRCA2 نتيجة ما حدث فيها من طفرات، وذلك ما يجعل حاملي تلك الجينات اكثر عرضة لحدوث سرطان الثدي وسرطان المبيض، هذا ويمكن متابعة إمكانية حدوث تلك السرطانات لمن يحملون تلك الجينات من النساء مع التقدم في العمر.

في هذه الدراسة، تابع الباحثون 10 آلاف إمرأة خلال خمس سنوات، وتم تحديد بدقة كبيرة مخاطر حدوث السرطان فيهم، من خلال ما يحملون من جينات معطوبة جراء حدوث طفرات في تلك الجينات، مع الأخذ في الإعتبار والحسبان التاريخ العائلي، ومكان حدوث الطفرات بتلك الجينات، وأسلوب المعيشة. المعروف ان السرطان يصيب الشخص عندما يحدث تغيير في الجينات التي تنظم عمل، ونمو، وإنقسام الخلايا، مما يؤدي إلي فقدان السيطرة علي تلك الوظائف، بعض تلك التغييرات في الجينات يتوارثها البعض، بينما تغييرات أخري يكتسبها الشخص، من خلال أسلوب المعيشة، أو من خلال نسخ جيني خطأ، او نتيجة عوامل بيئية خاطئة مثل التدخين أو التعرض للإشعاع، تلك العوامل تدمر DNA. من خلال تحليل النتائج، وجد الباحثون أن المرأة التي تحمل الجين المعطوب «بي آر سي-1 أو BRCA1»، إزداد معدل حدوث السرطان سريعاً فيها خاصة في سن 30-40 سنة، وإستمر نفس معدل الخطورة في ثبات حتي سن 80 سنة، بينما حاملي جين «بي آر سي-2 أو BRCA2» المتطفر، إزداد معدل الخطورة سريعاً في حدود 40-50 سنة، وإستمر نفس المعدل حتي سن 80 سنة، كما وجد فريق البحث أن خطورة حدوث سرطان الثدي قبل سن 80 سنة كان بنسبة 72% وذلك للمرأة التي تحمل الجين المعطوب BRCA1، بينما كانت النسبة 69% للتي تحمل الجين المعطوب BRCA2، وبالمقارنة مع خطورة حدوث سرطان المبيض، في نفس الأشخاص، تبين أن خطورة حدوث سرطان المبيض قبل سن 80 سنة كان 44% في المرأة التي تحمل الجين المعطوب BRCA1، و17% للتي تحمل الجين المعطوب BRCA2، وبالعموم فإنه ومن ناحية التاريخ العائلي، فإن نسبة حدوث سرطان الثدي وسرطان المبيض، تكون كبيرة خاصة عندما تكون في الأقارب من الدرجة الأولي والثانية (شكل 18). هذا وفي بحث آخر، نشر في مجلة Nature Communications، في 26 يونيو 2017 قام بإجراءه باحثون من مركز علوم الصحة بجامعة تكساس، في سان أنطونيو، خلصوا فيه إلي أن طفرات جينBRCA1 تزيد من مخاطر سرطان الثدي وسرطان المبيض، حيث أن النساء التي ترث جينBRCA1 المعطوب، تكون لديهم فرصة حدوث السرطان كبيرة تصل النسبة إلي 65% حتي سن 70 سنة. قام الباحثون خلال تلك الدراسة بفحص خلايا في نسيج الثدي ماخوذة من مرضي سرطان الثدي، حيث إكتشفوا أن خلايا الثدي الداخلية الحرشفية luminal epithelial cells والتي ترتبط بجينBRCA1 تقع تحت إجهاد stress، ويكون بصورة كبيرة في ظل إستجابة الجينات لهرمون الإستروجين، هذا الإجهاد يعمل علي تحطيم الطبعة الزرقاء أو المخطط الأزرق blueprint في DNA، ومن ثم حدوث الطفرات والسرطان.



شكل (18)يبين موقع جينات سرطان الثدي

ب-جين إمسي للتنبؤ بسرطان الثدي:

إكتشف باحثون من جامعة كمبريدج ومركز السرطان بالمملكة المتحدة في العام 2003جين للتحكم control gene، هذا الجين يسمي «إمسي EMSY» له القدرة علي وقف عمل-تعطيل-جينات بركا BRCA« السليمة، حيث تبين للباحثين من خلال النتائج التي حصلوا عليها، أن المئات من عينات الأورام التي ظهرت فيها، 14% منها حالات سرطان الثدي، و17% حالات سرطان المبيض، كانت تحوي نسخاً إضافية من جين بركا، إلا أنه لم يتم العثور علي هذا الجين إمسي- EMSY في النسيج الطبيعي، أو في أي نوع من الأورام السرطانية الأخري، بمعني أنه خاص بسرطان الثدي وسرطان المبيض، مما يعتبره الباحثون أنه بالإمكان إتخاذ جين إمسي- EMSY كأساس للإكتشاف المبكر أو التنبؤ من خلال وجوده بالسرطان في الثدي أو المبيض.

ج-الفحصوات الجينية لسرطان الثدي قد تقي الأقارب الاكثر عرضة للمرض:

نصحت دراسة حديثة بضرورة أن تخضع آلاف النساء المصابات بسرطان الثدي لاختبارات جينية من أجل المساعدة في تحديد أقاربهن اللائي قد يكن عرضة للإصابة بهذا المرض.وقد أوصت تلك الدراسة والتي أجراها فريق من «معهد أبحاث السرطان في لندن ومستشفى مارسدن الملكية للأورام التابعة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية البريطانية»، باستخدام معايير جديدة لاختبارات جينات «بي آر سي ايهBRCA11» و«بي آر سي ايه 2BRCA2» لدى المصابات بسرطان الثدي.وسلط المزيد من الضوء على الاختبارات الجينية منذ مايو من عام 2013، حين خضعت الممثلة الأمريكية الشهيرة انجلينا جولي لاستئصال الثديين بعد اكتشاف وجود عيوب في جين «بي آر سي ايه1»BRCA1 .وقد عرض هذا الجين «جولي» لخطورة كبيرة جدا للإصابة بسرطاني الثدي والمبيض.

ويسأل الأطباء حاليا النساء عن تاريخ عائلاتهن قبل اتخاذ قرار بشأن إجراء اختبار جيني لهن، لكن الدراسة أشارت إلى أن هذا النهج قد يكون غير موثوق بهواستخدمت الدراسة، التي ستُقدم نتائجها إلى مؤتمر السرطان والذي يُنظمة المعهد الوطني لأبحاث السرطان يوم 2017/11/6، خمسة معايير لتحديد النساء اللائي يجب أن يخضعن لهذا الاختبار.وأجري البحث على 1020 مريضة. وتوصلت الدراسة إلى وجود تحور في جين «بي آر سي ايهBRCA » لدى 110 منهن. وخلصت تلك الدراسة إلى أن نصف هذه الحالات كانت صعبة التحديد والتشخيص، إلا إذا اتبعت المعايير الحالية في اختبارات الجينات.وأضاف القائمون على الدراسة أن النهج الجديد قد يكون أيضا فعالاً من حيث التكلفة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية البريطانية بسبب إمكانية الوقاية من الإصابة بسرطان الثدي لدى الأقارب.وأشادت «نازنين الرحمن»، رئيسة قسم جينات الأورام في معهد أبحاث السرطان في بريطانيا، بالنهج المقترح.ونقلت وكالة اسوشيتد برس نازنين قولها إن هذا النهج «يسمح لنا بأن نساعد المزيد من مرضى السرطان في الحصول على العلاج الدقيق، وتساعدنا أيضا في وقاية الأشخاص الأصحاء من الإصابة بالسرطان».

ومن جهته، قال بول وركمان، الرئيس التنفيذي لمعهد أبحاث السرطان بلندن، إنه «بعد هذه النتائج، فإننا الآن في عهد الطب الدقيق، وقد أصبحت اختبارات الجينات أداة حيوية للمساعدة في تحديد المرضى الذين قد يحققون أفضل استفادة من العلاجات الموجهة».

ج-طريقة جديدة لتشخيص سرطان الثدي، وبعض السرطانات الأخري:

نظراً لحاجة الخلايا الورمية السرطانية لتخليق-باستمرار-أوعية دموية جديدة، لكي تساعد السرطان علي التمدد والإنتشار، مما يسبب ضغط شديد وتدمير للأنسجة المجاورة للأورام السرطانية، وأيضاً تحتاج الاوعية الدموية كي تساعدها في التخفي والتمويه ومن ثم الهروب من الجهاز المناعي. لذلك كانت الخلايا السرطانية الأكثر خبثاً هي التي تسير في تيار الدم وتسمي **circulating tumor cells (CTCs)**، تلك الخلايا هي خير مؤشر-كما يقول العلماء-علي المرحلة التي عليها السرطان، من اجل ذلك، جذبت تلك الخلايا إنتباه العلماء، كي يستخدمونها حديثاً في تشخيص السرطان، لكن لسوء الحظ، أن تلك الخلايا توجد-آلاف-وسط تريليونات من خلايا الدم في الإنسان، وهذا ما يجعل البحث عنها، كما لو أننا نبحث عن إبرة في كومة من القش.

ولحل مشكلة الأعداد القليلة لخلايا السرطانCTCs قام مجموعة من الباحثون من معهد **Wyss** بجامعة هارفارد، بهندسة وتعديل بروتين موجود في **opsonin** دم الإنسان يسمي **FcMBL**، هذا البروتين يقوم بدور هام في إصطياد مدي واسع من الميكروبات التي تدخل الجسم، وعملية التعديل تلك التي يقوم بها الباحثون بغرض إستهداف خلايا **CTCs**. ولتحقيق ذلك الهدف، قام فريق البحث باستخدام وسادات مغناطيسية **magnetic beads**، تم تغطيتها **coated** ببروتين**FcMBL** ، وإستخدموه في إقتناص خلايا السرطان، وكانت النتيجة أن هذا المركب نجح في إقتناص أكثر من 90% من خلايا من دماء مرضي سبعة أنواع من الخلايا السرطانية.

أصبحت هذه الطريقة الجديدة مفيدة في تشخيص السرطان، علماً بأن نظم التشخيص الحالية المستخدمة لخلاياCTCs تستخدم واسمات **markers** خاصة بخلايا السرطان، عبارة عن جزيء يربط الخلايا الطلائية ويسمي **epithelial cell adhesion (EpCAM)**، هذا الجزيء موجود بكثرة علي أسطح خلايا السرطان، لكن تلك الواسمات **EpCAM**وجد أنها تتناقص عندما تتحول خلايا السرطان إليCTCs، مما يجعل عملية التشخيص بهذه الطرق الحالية، غير مفيدة وأيضاً غير دقيقة، خاصة في ظل إنتشار السرطان بالمريض.

من أجل ذلك، تميزت تكنولوجيا التشخيص الجديدة في تلك الدراسة والتي اعلن عنها معهد **Wyss** بانها تتعامل مع بروتين مرتبط بسكر، موجود طبيعياً بالجسم-لا يتناقص-ويسمي **manose-binding lectin (MBL)**، هذا البروتين موجود علي أسطح البكتريا وميكروبات أخري وهو ما يجعل الجهاز المناعي بالإنجذاب ناحية تلك الميكروبات لإحتوائها علي هذا البروتين، من اجل تحطيمها وتخليص الجسم منها. تحتوي خلايا الجسم السليمة علي نماذج مختلفة من السكريات وهي منيعة لذلك المركب **MBL**، لكن في العديد من خلايا السرطان تقوم بالتمويه والخداع فتتشابه مع تلك السكريات الموجودة علي أسطح الميكروبات، بغرض سهولة الإرتباط بمركب**MBL** . ومن خلال دراسات سابقة، إستطاع الباحثون هندسة نسخة جديدة من**MBL** تلتحم مع بروتينات الإرتباط بالجزء **Fc** من الجسم المناعي **antibody**، مكوناً معقد يسمي **FcMBL**، وذلك بغرض تثبيت وتدعيم مركب**MBLK** ، وعندما إستخدم الباحثون الوسادات المنغناطيسية المغطاة بجزيء**FcMBL**

ومن ثم عند إضافتها للميكروبات، فإن معFcMBL-coated beads قام بالإرتباط بصورة شديدة بأسطح الخلايا، وعند تطبيق مجال مغناطيسي، تقوم تلك الوسادات المغناطيسية بسحب الخلايا التي علقت بها ناحية المغناطيسز

في تلك الدراسة، ومن أجل إستهداف والإمساك بخلاياCTCs فكر الباحثون في تعليمها بمادة فلورسنتية كعلامة خاصة بخلايا سرطان الثدي في الفئران المصابة، ثم تركت خلايا السرطان بعد ذلك 28 يوم، كي تنمو وتكون أورام في الثدي، بعد ذلك تم إختبار عينة دم لتحديد كمية خلاياCTCs الموجودة في عينة الدم، بعد ذلك، خلط الباحثون دم الفئران المصابة بسرطان الثدي بمعقدFcMBL-coated beads، بعد ذلك تم سحب الوسادات بعيداً عن المحلول suspension، وذلك باستخدام المغناطيس، وكانت النتيجة، نقصان تركيز خلاياCTCs بالدم لأكثر من 93%، بما يوضح أنFcMBL يمكنها إقتناص CTCs من الدم بكفاءة كبيرة، حتي بعد المرحلة الإنتقالية والتي يقل فيها وجود جزيءEpCAM .

قام الباحثون بتطبق تلك الإستراتيجية الجديدة في التشخيص، علي 6 انواع خلايا سرطانية مختلفة، شملت سرطان الرئة من النوع non-small cell lung cancer، وسرطان الرئة lung carcinoma، وسرطان المخ جليوبلاستوما glioblastoma، وإستطاع معقدFcMBL-coated beads ، بإقتناص كل انواع الخلايا السرطانية في تلك الأنواع المختلفة، بكفاءة تفوق 90%، وذلك عند مقارنتها بالطريقة التي يتم خلالها إستهدافEpCAM، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Advanced Biosystems، في يونيو 2017 .

5-طريقة حديثة للتشخيص المبكر للسرطان:

كشف علماء من جامعة إلينوي University of Illinois at Urbana-Champaign عن طريقة جديدة للتشخيص السريع والمبكر للسرطان، والتي من خلالها يتم عد وحساب التغيرات الدقيقة لما يحدث في DNA من خلال عملية الميثلة methyation، والتي تعتبر مؤشر وعلامة اكيدة ومنذرة للسرطان. قام الباحثون في تلك الدراسة بعمل ثقب في غشاء ثم يوصل بالتيار الكهربي سمكه ذرة واحدة أو جزيء، ثم غمروا الغشاء بمحلول ملحي، وتم توصيل التيار الكهربي، وسحب خيط DNA، من خلال الثقب، ثم مراقبة التيار، وتم قياسه، حيث لاحظوا أن الإنخفاضات في التيار تعتبر نذير أو مؤشر عن مرور مجموعة ميثيل من خلال الثقب، وعندما تمر مجموعتين، أو ثلاث متعاقبة، فإن الثقب يترجمها كعلامة للسرطان، فإذا كان لدينا مجموعتين منها methylation متقاربة معاً تم قياسها، حتي لو كانت عشرة قواعد مزدوجة، حيث يقرأ إنخفاضين دون تداخل، لذا ومن خلال النتائج وتسجيل الإنخفاضات، يمكن عمل خريطة تبين أين تكون، وأيضاً عدد تلك المجموعات الميثيلية علي خيط DNA، والتي تبين وتعتبر مؤشر علي مرض السرطان، جاءت نتائج تلك الدراسة في إصدار مؤقت لمجلة «npj 2D Materials and Applications» وهي مجلة حديثة تصدر عن مجلة «Nature».

6-رؤية جديدة عن آلية التطور السريع لسرطان المعدة:

إستطاع علماء وأطباء من Duke-NUS Medical School عدة مراكز طبية خاصة بالسرطان والوراثة بالجامعة الوطنية بسنغافورة، من إكتشاف طريقة جديدة توضح الآلية التي يتخفي بها سرطان المعدة (GC) gastric cancer-وهو ثالث أكبر سرطان مميت علي مستوي العالم-عن خلايا الجهاز المناعي، إستخدم فريق البحث تقنية فائقة الحساسية تسمي NanoChIP-seq للتعرف علي العناصر البادئات promotors elements لسرطان المعدة، وتلك العناصر البادئة هي أماكن علي الجينوم تنظم عمل الجينات وتشبه مفتاح المصباح الكهربائي، هذا وقد وجد الباحثون، أنه تلك الجينات تعمل تغيير الشكل الأنتيجيني في سطح الخلايا السرطانية، مما يسهل عليها التخفي والهروب من الخلايا المناعية في الجسم والتي تبحث عن كل ما هو غريب وشاذ ومن ثم تخلص الجسم منه باستمرار، في تلك الطريقة تستخدم من خلالها كمية صغيرة من النسيج المصاب، ومن ثم تحليلها مباشرة، والتي يمكن من خلالها التعرف علي خصائص الخلايا السرطانية ولماذا أصبحت سرطانية، هذا إضافة إلي متابعة آلية حركة تلك الخلايا السرطانية وإنتشارها، كذلك الإشارات التي تستخدما الخلايا السرطانية. كما أوضح الباحثون أن الإختلافات الجينية المرتبطة بسرطان المعدة والتي غيرت من البادئات promotors وتسببت في فقدان N-terminal-lacking peptides في التركيب الأنتيجيني للخلايا، قد أتاحت الفرصة لسرطان المعدة كي يتخفي بسهولة ويهرب من الإستجابة المناعية وملاحقة الخلايا المناعية لها. تلك الدراسة تم نشرها في مجلة «Cancer Discovery» العدد 16، إبريل 2017.

7-دراسات جدية عن تشخيص سرطان البروستاتا:

حسب المنحة الدولية لأبحاث السرطان في العالم World Cancer Research Fund International، فإنه تم تشخيص 1.1 مليون حالة جديدة من سرطان البروستاتا في العالم في العام 2012. ويعد الفحص الذي يتم حالياً للكشف عن سرطان البروستاتا هو الإختبار الرقمي للمستقيم (DRE) .digital rectal exam وكذلك الكشف عن الأنتيجينات الخاصة للبروستاتا (PSA) prostate-specific antigen، والتي تنتجها خلايا البروستاتا في الدم، لذلك يعد وجدها بمستويات مرتفعة دليل ومؤشر علي وجود سرطان في البروستاتا، وهذان الإختباران هما الأكثر شيوعاً في الكشف عن سرطان البروستاتا، ومن ناحية أخري فإن إختبارPSA بالدم يعد أقل عنفاً منه في حالة الكشف عن DRE، حيث أنه في إنبوبة بسيطة يتم الإختبار الأول، لكن في حالة الكشف عنPSA فإنه إذا أعطت نتيجة علي وجود مستويات مرتفعة منPSA ، فإنه يلزم التأكد من وجود السرطان وذلك عن طريق أخذ عينة أي خزعة من غدة البروستاتا «بيوبسي» لفحصها والتأكد من وجود السرطان، لذلك فإن نتائج الإختبار الروتيني للكشف عنPSA تعتبر مثيرة للجدل، لعدة أسباب: منها أنه يوجد أسباب عديدة -غير سرطان البروستاتا-تؤدي إلي إرتفاع مستويPSA منها تضخم البروستاتا، وحدوث إلتهاب في البروستاتا، أو حدوث عدوي ميكروبية بالمجري البولي، أو تليف في البروستاتا prostatitis أو جراحة سابقة في البروستاتا، لذلك ومن أجل تلك الأسباب، وحتي نتلافي تلك التداخلات، يلزم إجراء أو وجود إختبارات جديدة اخري، والتي منها الكشف عن أنتيجين سرطان البروستاتا3 (PCA3) Prostste Cancer antigen3، وذلك البروتين يشفر له جين PCA3 الموجود في خلايا غدة البروستاتا، والذي يجعل الخلايا التي تحمله تصنع القليل من بروتينات معينة وهيPCA3

في المقابل فإن وجود هذا الجين في خلايا سرطان البروستاتا يجعلها تصنع المزيد من تلك البروتينات والتي تذهب مباشرة لتدخل مع بول المريض، لذلك فإن البحث عن تلك البروتينات يعد علامة علي وجود سرطان البروستاتا، والشيء الجيد في ذلك الإختبار، هو أن مستوياتPCA3 لا تتأثر بحالات مرضية أخري مثل إرتفاع مستويPSA ، أو تليف البروستات، أو عدوي ميكروبية بالجهاز البولي.

طرق الكشف عن سرطان البروستاتا:

أ- عينة دم واحدة تكشف السرطان: يمكن من خلال فحصها، التنبؤ بمدي إستجابة المريض وتحديد ما يناسب الشخص من العلاج بمثبطات PARP inhibitors . تقدر وراثة الطفرات الجينية التي تحدث في حالات مرضي البروستاتا بحوالي 5-10%، عدد قليل منهم ينتج عن حدوث طفرات في الجينات التي تقوم بدور الإصلاح فيما يحدث للحمض النووي DNA من تحطم وذلك في الحالات الطبيعية، من أمثلة تلك الجينات جين BRCA1، وجين BRCA2، وهو ما يحدث في مرضي سرطان البروستاتا المتقدم، حيث تحدث طفرات في تلك الجينات، وتغيب عملية إصلاح DNA فيها الأمر الذي يتسبب في حدوث السرطان. إكتشف الباحثون طائفة من العلاجات التي تسمي مثبطات PARP، والتي تتميز بفعالية كبيرة في قتل الخلايا الورمية السرطانية في غدة البروستاتا، وكما يقول العلماء، أن السر يكمن في DNA خلايا السرطان، حيث تمكن فريق باحثون من The Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Foundation in UK، تمكنوا من فحص مستوي DNA خلايا السرطان التي تسير مع تيار الدم circulating في 49 حالة سرطان بروستاتا متقدم من الرجال، بعد حصولهم علي العلاج بمثبطات PARP ويسمي «أولاباريب olaparib، وكانت النتيجة ان 16 من المرضي الذين حصلوا علي العلاج قد إستجابوا له، وعن طريق فحص عينة واحدة مأخوذة من دماء كل مريض، تم تحديد نسبة 46.6% هبوط في مستوي DNA المرضي بعد 8 أسابيع من بداية العلاج، بينما المرضي الذين لم يستجيبوا للعلاج كانت هناك زيادة متوسطة في DNA الخلايا السرطانية الموجودة مع تيار الدم، بنسبة 2.1% بعد بداية العلاج بثمانية أسابيع.

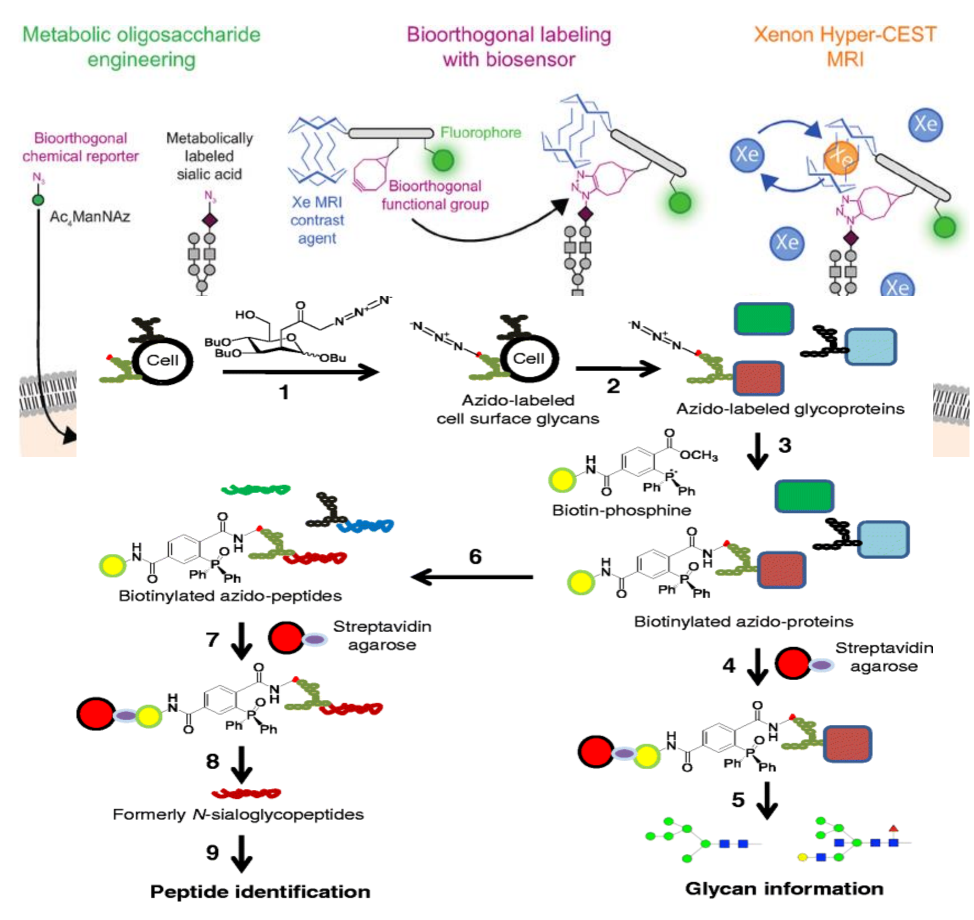
تلك النتائج تشير إلي أن معرفة مستويات DNA في خلايا السرطان بالدم لمرضي البروستاتا، تساعد الأطباء لتحديد pinpoint الوقت الجرعة المناسبة، أو أي من المرضي هم الذين سوف يستجيبون للعلاج بمثبطات PARP، اما إذا إنخفض معدل الإستجابة لهذا العلاج، كان علي الطبيب تحديد نوع علاجي بديل آخر، وذلك في غضون أسابيع، كما يمكن من خلال فحص عينة الدم تلك توقع أي من المرضي سوف يستفيد من العلاج وأن عقار أولاريب هو علاج موجه، بعد علاجهم بتلك المثبطات. الأمر الثالث أنه أيضاً، يمكن تحديد واسمات حيوية biomarkers، تساعد في التنبؤ بتطورالمرض وكذلك الذين سوف يقاومون عقار olaparib، ومن ثم يمكن فحص ما حدث من تغييرات جينية في الخلايا السرطانية لهؤلاء الذين يقاومون العلاج، تلك التغييرات هي السبب في مقاومة عمليات الإصلاح فيما حدث من طفرات في DNA، تلك الطفرات هي هدف عقار olaparib كي يقوم بدوره العلاجي للسرطان، كذلك من خلال إختبار عينة الدم، يمكن تطوير إختبار فعال قد يستخدم مستقبلاً في مساعدة الاطباء علي إختيار العلاج الأنسب، وتحديد مدي فعاليته ورصد السرطان علي مدي زمني طويل

هذا بالإضافة إلي أن هذا الإختبار لديه الإمكانية لتحسين-بصورة كبيرة-فرص بقاء المرضي الذين يعالجون علي قيد الحياة، من خلال ضمان حصول المرضي علي العلاج المناسب لهم في الوقت المناسب. تلك النتائج التي نحصل عليها من خلال فحص عينة دم واحدة من مريض سرطان البروستاتا المتقدم، سوف تمهد الطريق لحقبة جديدة وظهور انواع من العقاقير المضبوطة والدقيقة علي مقاس وتناسب كل مريض علي حده، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cancer Discovery في يونيو 2017.

ب-استخدام واسمات خاصة لأورام البروستاتا:

دراسة جديدة قام بها علماء أمريكيون، ونشرت في Angewandte Chemie، خلال يونيو 2017، أستخدموا فيها دلالات -علامات-أو واسمات markers خاصة بخلايا الورم السرطانية tumor markers، حيث إعتمدوا علي حقيقة وهي انه يوجد مزيج البروتينات والسكريات glycosylated proteins فقط وبشكل خاص علي سطح خلايا الورم السرطانية، ومن ثم فكر العلماء في استخدام تلك الخاصية، في صورة واسمات markers، خاصة شق السكر sugar moiety وهو حمض السياليك sialic acids. لذا قام العلماء في تلك الدراسة بإجراء إختبار إستخدموا فيها طريقة لوضع واسم-علامة- حيوية label ترتبط بمستقبلات موجودة فقط علي خلايا السرطان، وتسمي الطريقة في الواسم bioorthogonal labelling، وذلك للكشف عن مزيج البروتينات والسكريات glycosylated proteins، وبمساعدة glycoprotemic approach، في تلك المقالة، لم يقتصر فقط علي تحديد مستوي السكريات التي توجد فقط علي أغشية الخلايا السرطانية وتسمي sialylated glycans، وإنما إستطاعوا أيضاً تحديد إرتفاع وإنخفاض بروتينات موجودة في أيض خلايا سرطان نسيج البروستاتا. المعروف أن خلايا الورم السرطانية، تتميز بتسارع معدل الأيض بها، ويصاحبه إرتفاع في مستوي بعض البروتينات، وإنخفاض في بروتينات أخري، وذلك مقارنة بمستوي تلك البروتينات في الأنسجة السليمة. ولذلك، ومع إمكانية تحديد البروتينات كماً وكيفاً، باستخدام Proteomic approach، بحث العلماء كيفية إستغلال نظم إختبارات Proteomics للتعرف علي، وكذلك إكتشاف بروتينات نموذجية تحتاجها خلايا السرطان في عمليات الأيض بها، الأمر الذي جعل Carolyn R.Bertozzi ومعها فريق البحث، باستخدام bioorthogonal labeling للتعرف علي sialated glycoproteins الموجودة علي أغشية خلايا السرطان، مما جذبت إنتباه الباحثين، حيث أن شق السكر بهذا المزيج-البروتين والسكر- هو حمض السياليك sialic acids، والذي يساعد الخلايا السرطانية في الإفلات evade من الجهاز المناعي. قام الباحثون بتطبيق عملية التعليم labelling مباشرة في انسجة السرطان، وليس في مزارع أنسجة الخلايا، حيث متابعة وتقييم أيض خلايا السرطان في بيئتها الطبيعية. في تلك الدراسة، إستخدم الباحثون مادة فلورسنتية في عملية التعليم تلك bioorthogonal labelling حيث ترتبط معقد المادة الفلورسنتية وعلامات bioorthogonal labeling مع الهدف والتي يمكن تتبعها وتحديدها إما عن طريق bioimaging، أو باستخدام mass spectrometry. أحد المفاتيح الهامة التي تحفز ذلك التطبيق، هو أنه لا يوجد تعارض أثناء الفحص مع أيض الخلايا السليمة، من اجل ذلك قام الباحثون بتطبيق ذلك علي شريحة slice من نسيج سرطان مأخوذة من مريض سرطان بروستاتا، وذلك للمقارنة مع الخلايا السليمة من نفس المريض

لذا الباحثون بمعاملة مزرعة الشريحة بمادة تسمي azide-modified sialic acid والتي من خلالها تكون تلك المادة جاهزة للتكامل integrated مع أيض خلايا الورم سرطان البروستاتا، ومن ثم فإن العلامات الفلورسنتية سوف ترتبط كيميائياً بمجموعة azide، وبعد الإرتباط، يصبح من السهل فحص شرائح الأنسجة مباشرة، سواء بالتصوير أو باستخدام القياس بجهاز spectrometry ، ومن خلال النتائج التي حصل عليها الباحثون، تبين وجود فروقات واضحة بين النسيج السرطاني والنسيج السليم، وكذلك وجود بروتينات منظمة ترتفع وتنخفض في مستويات قياساتها، ومن ثم يمكن من خلالها التعرف علي دور حمض السياليك والجليكوبروتينات في تطور وإنتشار السرطان (شكل 19).



شكل (19) تشخيص السرطان باستخدام مجسات حيوية

ج-أول تطبيق لمجسات دلالات أورام سرطان البروستاتا PET جديدة في الإنسان:

نشرت مجلة The Journal of Nuclear Medicine في عددها أغسطس 2017، بحث قام به باحثون من جامعة ميشيجان، عن أول تطبيق لمجسات tracer جديدة لدلالات أورام البروستاتا PET والتي أوضحت تأثير وقوة المجسات الجديدة التي تستخدم الحمض الأميني ساركوزين sarcosine مُعَلم بالكربون11 (11C-sarcosine) وذلك من اجل تصوير سرطان البروستاتا، كما قارنت تلك الدراسة كفاءة تلك المجسات الجديدة مع التي تستخدم في الوقت الحالي بتوسع وهي 11C-choline في تصوير سرطان البروستاتا في الإنسان.

يلعب الساركوزين دور هام في زيادة عنف وتقدم ونمو سرطان البروستاتا وهو السرطان الذي يُعد وحسب تقرير CDC هو ثاني أكبر سرطان مميت للرجال. يدخل الساركوزين للخلايا عبر نواقل تسمي proton-coupled amino acid transporter (PTA)، والذي يعبر بصورة أكثر إنتقائية في أنسجة مختارة وهي الاورام الصلبة، مما يجعلها هدف للتصوير جدير بإمتياز، هذا ما قاله «موراند بيرت Morand Piert» الباحث الرئيسي، وهو أستاذ الإشعاع بقسم الطب النووي في جامعة ميشيجان.

أوضحت النتائج من خلال الصور الماخوذة باستخدام المجسات الجديدة 11C-sarcosine، زيادة في PET 11C-sarcosine مقارنة بطريقة 11C-choline، كما صاحبت الصور وضوح شديد مع سرطان البروستاتا للإنسان، وأيضاً إرتفاع في مستويات الأحماض الأمينية التالية وهي الساركوزين والجليسين والكولين في نسيج البروستاتا السرطاني عن الموجود بالأورام الحميدة في البروستاتا.

إفترضت النتائج أن11C-sarcosine هي مجسات حيوية وصالحة بكفاءة بشكل كبير لتصوير سرطان البروستاتا أكبر من 11C-choline هذا إضافة إلي أنها تساعد في تحديد والتعرف علي سرطانات أخري، كما أنPTA تعمل علي زيادة في نمو الخلايا نحو الورم السرطاني، لذلك يستنتج الباحثون أنPTA يقوم بعمل المحرك للأجماض الأمينية والتي تنشط هدف هام لتخليق علاجات جديدة مضادة للسرطان موجود في الثدييات وهو rapamycin complex1 (mTORC1).

8-أجهزة إستشعار نانوية لتشخيص السرطان:

إستطاع علماء من Texas Advanced Computing Center بجامعة تكساس في أوستين، من تصميم أجهزة إستشعار نانوية nanosensors، تستهدف واسمات حيوية biomarkers خاصة بخلايا السرطان، تستخدم في التشخيص الدقيق والسريع للسرطان، وذلك عن طريق تخليق أجهزة من اعشية رفيعة جداً من السيليكون بها ثقوب دقيقة نانوية، وعند مرور جزيء DNA، من خلالها بإمكانها سلسلته sequance، ومن ثم تشخيص وتعريف حقيقته، ولذلك تفشي وتحدد علامات السرطان بدقة عالية، وأيضاً يمكن تطبيقها لتشخيص أمراض أخري. هذا ويمكن تصميم تلك الأجهزة النانوية لجذب جزيئات محددة، وعند مرور تلك الجزيئات، يمكن سلسلتها، وتشخيصها، ومن ثم تلك الطريقة تلعب دور هام في مجال علم الأورام، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة ACS Nano، في مايو 2017.

9-إستراتيجية فوق جينية للكشف عن السرطان الأولي:

يمثل السرطان الأولي الغير معروف CUP 10% من الأورام المنتشرة والتي تصيب الإنسان، وحيث أنه كانت هناك صعوبة في تحديد هذا النوع من الورم الأولي، كان المريض يواجه صعوبة في العلاج، ومن ثم فرصة بقاءه حياص كانت ضعيفة.

وفي بحث جديد قام به باحثون من معهد إبحاث العلاجات الحيوية -IDIBELL Bellvitage Biomedical Research Institute، والذي إخترعوا من خلاله طريقة جديدة للكشف عن السرطان الأولي الغير معروف، من خلال السرطان المنتشر وتلك الطريقة تسمي EPICUP epigenetic test، وكان إختراع EPICUP® epigenetic test في العام الماضي قد سهل للطبيب المعالج التعرف علي نوع السرطان الأولي والذي بدأ منه السرطان الموجود والمنتشر، وفي هذا البحث، والمنشور في 7 يوليو 2017، بمجلة Nature Review Clinical Oncology، أوضح الباحثون عن كيف أن تلك الطريقة قد دخلت حيز التطبيق في التدريبات السريرية (الإكلينيكية). يعتمد إختبارEPICUP® علي جزيء DNA وهو أكثر ثباتاً من RNA والتي كانت بعض الطرق تعتمد عليه في السابق، حيث يمكن إرسال عينة DNA من المستشفي إلي المعمل لإختبارها بسهولة، ومن ثم الحصول علي النتيجة خلال إسبوع، لذلك يعد تعميم تطبيقEPICUP® ، سوف يؤدي لوجود علاجات فعالة لهذا النوع من السرطانCUP .

10-الخزعة السائلة للكشف عن جينات السرطان:

في دراسة جديدة تتعلق بطريقة مبتكرة لتشخيص السرطان تسمي «الخزعة أوالبيوبسي السائل» يتم خلالها الكشف عن جينات سرطانية، ومن ثم تشخيص السرطان بدقة كبيرة، ودون أن نقترب من الورم السرطاني، مما سوف يترتب عليها تحسين وسهولة ودقة في طرق التشخيص وكذلك إختيار العلاج المناسب، بالإضافة للقدرة عن التنبؤ بالنتائج المحتملة بعد العلاج. تلك الدراسة تم نشرها في مجلة Clinical Cancer Research، في أغسطس 2017.

إختبر الباحثون خلال تلك الدراسة صورة لجينوم gene profile سرطان عضلة المثانة يسمي muscle-invasive bladder cancer (MIBC)، من خلال تحليل لعينة DNA يسمي circulating tumor DNA (ct-DNA) في سرطان في بلازما المريض، والتي إكتشف الباحثون من خلال النتائج حدوث تغييرات واسعة لها علاقة بالتغييرات الجسدية. قام الباحثون بتطبيق التتابع الجيني في إكسوم exome عبر خمسون من اجزاء جينية لسرطان المثانة في خلايا خالية من DNA (cell-free DNA) والتي تختصر بcf-DNA، في عينات بلازما مأخوذة من 51 مريضMIBC ، 37 منهم مريض سرطان منتشر، كما شمل التحليل مرضي لم يحصلوا علي علاج، وآخرين أثناء العلاج، أوآخرين بعد العلاج الكيماوي الذي يعتمد علي البلاتين. اوضحت النتائج أن مستوياتct-DNA كانت مرتفعة في مرضي السرطان المنتشر، الذين لم يخضعوا للعلاج الكيماوي وأيضاً في المرضي الذين خضعوا للعلاج الكيماوي، بغض النظر لمرحلة MIBC.

أيضاً تبين من التحليل، ان نسبةct-DNA أكبر من 2% فيcf-DNA في أغلب مرضي السرطان المنتشر، لكن مريض واحد فقط من السبعة المرضي الذين تم تقييمهم بمرض سرطان محلي localized بمتوسط كمية 16.5%، ومدي من 3.9-72.6%، وذلك في 26 مريض قد تم تقدير كمي فيct-DNA ، قد حدث فيهم 281 طفرة جسدية، شملت 121 بروتين متغير نتيجة الطفرات قد تم التعرف عليهم وتحديدهم، 65% من المرضي حدث فيهم طفرات عشوائية في جينات TP53 ، 92% من المرضي حدثت فيهم تغيير في الجينات التي تؤدي إلي خلل في دورة الخلية، منها TP53، أو إكتساب جينات .RB1 BMDM2، أو فقدان لجين CDKN2A . كما أن 73% من المرضي قد حدث تغيير في الجينات التي تشفر كي تحور وتعدل في الكروماتين مثل ARID and KMT2D.

كما ظهرت طفرات في محفز جين TERT وذلك في 46% من المرضي، و73% من المرضي حدث فيهم تغييرات في مسار جينات PI3K-mTOR والتي شملت جينات PIK3CA. PTEN. TSC1and TSC2، و58% من المرضي حدث تغيير في مسار جينات MAPK-ERK وفي جينات ERBB. FGFR3. KRAS and HRAS.

كما تعرف الباحثون من نتائج تلك الدراسة، علي إندماج جيني جديد هو FGFR3-ADD1 في عينتين منcf-DNA من العينات التي تم جمعها من مريض منذ ثمانية أشهر.

ولتقييم تلك النتائج، قارن الباحثون التردد في الطفرات لخمسون من الجينات في المرض السرطان المحلي مع قاعدة البيانات في The Cancer Genome Atlas database، والذي تبين من خلال المقارنة وجود فروق واضحة بين تردد الطفرات، وكذلك نوع التغييرات وتوزيعها في الجينات، تلك النتائج اوضحت حقيقة أن تصورالبيوبسي السائل والذي يركز عليcf-DNA يسلط الضوء علي سرطان المثانة مما يعطي صورة واضحة ومفهومة عنه، كما يعطي الامل في إكتشاف علاجات واعدة ومناسبة وشخصانية له.

11-إختبار واحد لنقطة دم يحدد السرطان وأمراض اخري:

كل قطرة دم فينا تحتوي علي شظايا صغيرة من DNA الخلايا المختلفة الميتة، ونظراً للتطوير الذي حدث مؤخراً في أجهزة القياس، من حيث الدقة والسرعة والكفاءة في تحليل أجزاء منDNA التي تحمل معلومات وراثية تفيد نتائجها في إختبار جديد يسمي إختبار DNA الحر والغير خلوي (cell-free DNA (cf DNA، والتي تستخدم تلك الإختبارات خاصة في إثناء فترة الحمل ومتابعة تطور الجنين.

أول تطبيق تجاري لتلك الإختبارات لتتابعاتcf DNA كانت عام 2011، وكذلك تم من خلال ذلك التطبيق الجديد التعرف علي بعض الامراض الوراثية، مثل متلازمة داون Dawn.s syndrome من خلال عينة دم تؤخذ من المرأة الحامل.

حديثاً بدا الباحثون ينظرون لإختبارات cf DNA نظراً لأهميتها، والتي سميت بالبيوبسي السائل liquid biopsies، والتي يقيس من خلالها إمكانية إرتداد السرطان وذلك بعد العلاج، حيث يقيس المكون الجيني، أو يتابع وجود سرطان، حيث انه من المعروف ان خلايا الورم السرطانية تفرز في الدم DNA وذلك يتم طالما هي تنمو وتنقسم، ولأن الخلايا الورمية السرطانية سريعة التطفر، لذا فإن بقاياها أو ما تفرزه من DNA بالدم مختلف دائماً عن التي تفرزه الخلايا الطبيعية من DNA.

إستخدم Jay Schendur وآخرون في جامعة واشنطن، صور لنماذج من cf DNA لتشخيص خمس أنواع مختلفة من السرطانات، وقاموا بتأسيس شركة لهذا الغرض سميت Bellwether Bio، من اجل تطبيق تلك التقنية الجديدة في التشخيص، وبالأخص علي 4-5% من حالات السرطان العنيفة، والتي لم يتم التعرف علي منشأ السرطان فيها، حيث أن معرفة أين بدا-منشأ-السرطان، يساعد الأطباء في إختيار العلاج المناسب للمريض.

12-طريقة جديدة لتشخيص سرطان المثانة:

في الإجتماع الدولي رقم 37 لأمراض لجمعية المسالك البولية SIU symposium والذي تم في لشبونة بالبرتغال أكتوبر 2017، تم تدشين إختبار ADXBLADDER كأفضل طريقة في تشخيص سرطان المثانة، تلك الطريقة سهلة في الاستخدام وسريعة، والتي يتم خلالها تطبيق تقنية الإليزا ELISA والتي هي متاحة في كافة المستشفيات، يعتمد الإختبار الجديد علي قياس مستويات بروتين يسمي MCM5 وهو يعتبر واسم marker ، حيث يرتبط بالخلايا المتضاعفة-التي لها نشاط إنقسام متواصل، مثل خلايا السرطان، ولما كانت الخلايا التي في إتصال مباشر مع أو تغلف المثانة ومجري البول، لا تحتوي علي هذا الواسم MCM5 ومن ثم فإن البول الذي يخرج من المثانة السليمة لا يحتوي عليه، بينما في المقابل فإن جميع الخلايا السرطانية تحتوي MCM5 لذلك فإن المثانة المصابة بالسرطان، يخرج منها MCM5 في البول، لذلك يمكن الكشف بسهولة عن بروتين MCM5 ، حيث يحتاج الإختبار فقط 10 مللي ليتر من عينة البول، ومن ثم تخبرنا النتيجة بوجود أو عدم وجود سرطان، وذلك خلال ثلاث ساعات. وكانت الطرق المستخدمة حالياً تعتمد علي الفحص بالمنظار cytoscopy، أو الأشعة المقطعية CT للمرضي الأكثر خطورة، أو استخدام الموجات فوق الصوتية ultrasound علي المثانة، أو الفحص الخلوي cytology، ففي الوقت الذي لا يمكن أن نستبدل الفحص الخلوي-الغير عنيف أو مؤلم- بدلاً من الفحص بالمنظار-العنيف والمؤلم للمرضي-حيث أن أغلب الطرق المستخدمة حالياً في تشخيص سرطان المثانة ترتبط بالعديد من الجوانب السلبية والعيوب، علي سبيل المثال، الفحص بالمنظار يعطي نتيجة غير مؤكدة، وطريقة عنيفة وغير مريحة للمريض، كما تعطي فرصة للتعرض لمخاطر الإصابة بميكروبات أو عدوي من خلال المنظار والتي تحدث-حسب الإحصائيات-بنسبة 5% من بين الذين يخضعون لهذا النوع من الفحص، هذا إضافة إلي عدم قدرة المنظار علي تشخيص 30% من أورام المثانة، كما انها مكلفة وتحتاج لوقت أطول حتي حيث قوائم الإنتظار وغيرها من تلك الامور. اما من ناحية الفحص الخلوي فإنه أقل حساسية في التشخيص عن سرطان المثانة، كما أن تفسير نتائج الفحص خلاله تتفاوت تسفيراته معتمدة علي الذي يفحص، بينما من العيوب المرتبطة باستخدام الأشعة المقطعية هي تعرض المريض لمخاطرالأشعة المؤينة.

في الفترة من اغسطس 2016 وحتي فبراير 2017، تم تسجيل 577 حالة دخلت 6 مراكز متخصصة في الفحصوات بالمملكة المتحدة، وكان هؤلاء يعانون من وجود دم في البول، حيث خضعوا لإختبارADXBLADDER، ومن ثم ولتحديد حساسية طرق الفحص ودقتها ومصداقيتها، قام الباحثون بمقارنة نتائج هذا الإختبار الجديد، مع الفحصوات الحالية والسابق ذكرها وهي المنظار، والأشعة المقطعية، والموجات فوق الصوتية، ومن خلال النتائج، خلص الباحثون إلي 7.96% (46 مريض) تم تشخيصيهم بوجود سرطان المثانة، بينما كان 92.1% (531 مريض) غير مصابون بالسرطان، مما يشير إلي أن إختبارADXBLADDER يعتبر هو الأكثر دقة وحساسية ومصداقية بنسبة كبيرة جداً مقارنة بالطرق السابقة، هذا إضافة إلي أنه غير عنيف واقل تكلفة.

البصمة البيولوجية لتعقب مشأ السرطان:

تمكن باحثون من جامعة ستانفورد CA، من تطوير وسيلة يمكن من خلالها تعقب منشأ-أصل origin-بعض أنواع السرطانات، وذلك من خلال البصمة البيولوجية للخلايا السرطانية الناضجة، بحيث يتمكن الأطباء بعد معرفة ذلك بتحديد العلاج المناسب والأفضل للمرضي. ركز الباحثون والذي رأس فريق البحث هذا الدكتور ليفيا إلبرين Livia Elberin علي جين سرطاني يرتبط بسرطان الدم ليمفوما، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية Proceedings of the National Academy of Science وذلك في 7 يوليو 2014، الجين السرطاني oncogene كان في الأصل جين عادي ثم حدثت به طفرة مما نتج عنها تحوله إلي جين سرطاني، هذا الجين يسمي ميك MYC والذي يعمل علي تنظيم العديد من الوظائف البيولوجية في خلايا السرطان، والتي تشمل أيض الجلوكوز والجلوتامين، وهو جين يرتبط بسرطان الدم ليمفوما، وكذلك معروف بأنه يحفز ما يقرب من نصف السرطانات التي تصيب الإنسان، وذلك من خلال حث الخلايا السرطانية والتي من طبيعتها انها تحتكر الجلوكوز والجلوتامين لنفسها، محولة إياهم إلي جزيئات من الدهون المختلفة، وذلك بصورة أكثر مما يحدث في الخلايا الطبيعية، ومن ثم قام الباحثون في تلك الطريقة الجديدة في التشخيص، بتعقب 86 جزيء دهني مرتبط بجين السرطان «ميك MYC»، وعندما إختبر الباحثون عينات مختلفة من سرطان الدم ليمفوما والتي تعبر عن مستويات من هذا الجين السرطاني، أوضحت النتائج عن صور profiles لعينات الدهون المرتبطة بهذا السرطان في الإنسان، والتي تتميز عن نظيراتها في الحيوانات المصابة بنفس نوع السرطان، بما يتعبر بصمة بيولوجية لذلك السرطان عن طريق تلك الدهون.

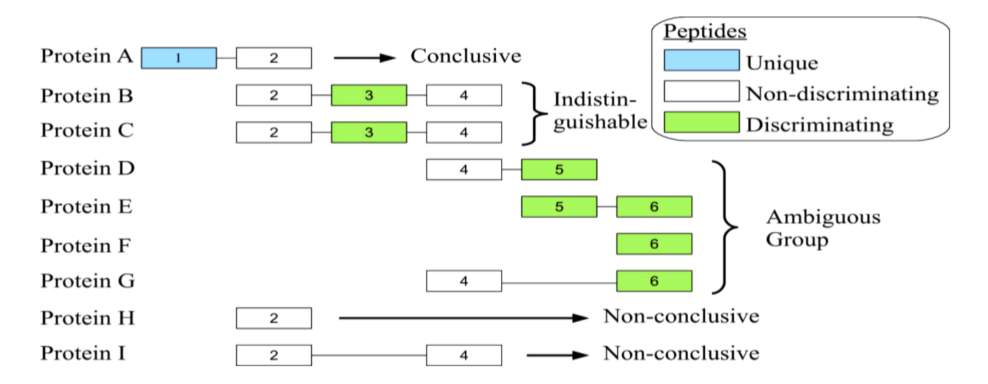
قاعدة معلومات عن الطفرات التي تحدث في الخلايا السرطانية:

قام باحثون من معهد الفيزياء والتكنولوجيا في بموسكو في روسيا باستخدام «البروتيوميكس Proteomics» والتي هي عبارة عن دراسة واسعة ومفصلة عن بروتينات الخلايا وكذلك جميع الكائنات دون إستثناء، والتي من خلالها يمكن دراسة البروتينات، والببتيدات، وكذلك مكوناتهما عن طريق الإستعانة بقياس طيف الكتلة mass spectrometry، والذي يعطي معلومات وافية عن التتابع sequence الموجود في الأحماض الأمينية المكونة للبروتينات، ومن ثم يسمح للعلماء بالتعرف علي مكونات العينات الأصلية من البروتينات التي تم فحصها. وبالإستعانة بمحركات بحث عبارة عن قواعد حساب بالوسائل الجزيئية وتسمي قاعدة البيانات عن طريق قواعد حسابية ومصفوفات تسمي«لوغاريتمات algorithms» والتي هي متاحة حالياً ومن خلالها يمكن التعرف علي نمط او الأجزاء من الببتيدات peptide fragmentation patterns وهو ناتج فحص طيف الكتلة، ومن ثم يمكن مضاهاتها match مع قاعدة معلومات database، من أجل نسبها لما يعادلها مما هو موجود من خلال قاعدة البيانات. هذا الإتجاه أو تلك الطريقة في الفحص، لم تكن مناسبة لكافة البروتينات، خاصة تلك التي من الصعب الوصول لمرجع لأي جينوم يشفر لها، مثلما يحدث من طفرات في ببتيدات متنوعة من خلايا السرطان variant peptides ولا يوجد لها معلومات في قاعدة المعلومات الموجودة علي الشبكة من خلال البرامج المتخصصة، ولحل هذه المشكلة، قام العلماء الروس بوصف سير العمل workflow من أجل البحث عن الببتيدات المختلفة والمتنوعة والناتجة عن الطفرات التي تحدث للبروتينات، ومن ثم مضاهاتها بما حصل عليه العلماء بالمعامل الأخري، وبعد ذلك أمكنهم تجميع معلومات مشتركة يمكن من خلالها التعرف علي الأجزاء من البروتين التي حدثت فيها طفرات في خلايا السرطان، هذا الإتجاه، تم تطبيقة لإختبار جودته وكفاءته، وذلك عن طريق استخدام خط من مزارع خلايا بشرية يسمي (Human Emryonic Kidney293 (HEK-293، والذي يستخدم بمدي واسع لما له من مميزات منها سهولة نموه، وكذلك ميله لحدوث العدوي أو إنتقال جيني.

في تلك الدراسة إستخدم الباحثون نتائج قياسات طيف الكتلة، من خلال الفحص الحديث لبروتيومات خلاياHEK-293 ، ومن ثم حصلوا علي بيانات علي مقاس ومضبوطة customized علي مقاس وتتناسب مع نتائج تحليل البروتيوجينوميك إعتماداً علي الإكسومات exome الخاصة بخلاياHEK-293 ، حيث يتكون الإكسوم من الإكسونات exons (أماكن علي الجين تشفر للأحماض الأمينية)، الخلاصة انه أصبح لدي هذا الإتجاه أو النظام في العام-2016-1336 من تتابعات لطفرات حدثت في البروتينات، بالرجوع للبيانات الخاصة ببروتينات الإنسان، وهذا معناه أنه وببساطة ظهور قاموس يمكن من خلاله الرجوع إليه عند الحاجة، والذي إذا لم يتم تحيث البيانات فيه، فسوف تتواجد به طفرات خاطئة، ولأن الخلايا السرطانية يحدث بها طفرات بمعدل أكبر وأسرع منها في الخلايا العادية، لذا فإنها فرصة كبيرة للعلماء للحصول علي معلومات وفيرة باستخدام طريقة تحليل البروتيوجينوميك، ومع التوسع في قاعدة البيانات

أمكن للباحثين إكتشاف 113 تتابع ببتيـدي متنـوع وجديـد موجـود في HEK-293، والتي تشير تلك التتابعات الجديدة إلي إكسونات 103 من الجينات، احد تلك الطفـرات الببتيدية variant والتي تم التعرف عليها، تبين إرتباطه ببروتين p53، وهو معروف أنـه يثبط تحولات في الخلايا(شكل 20) الخبيثة.

نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة PROTEOMICS، في أغسطس 2016.



شكل (20) يبين إختلاف البروتينات حسب الطفرات التي حدثت بها

الفصل الخامس: الوقاية من السرطان ولقاحات مختلفة

التوقف عن التدخين وكذلك الإمتناع عن شرب الكحول يقللان بصورة كبيرة من مخاطر الإصابة بالسرطان، عموماً يرتبط مرض السرطان ببعض السلوكيات التي تعتبر من السهل التخلص منها، علي سبيل المثال، الإمتناع عن التدخين وشرب الكحول وتجنب السموم يقينا من مخاطر التعرض للإصابة بالعديد من السرطانات، أكثر تلك السرطانات حدوثاً هو سرطان الرئة، وسرطان الزور، وسرطان الفم، وسرطان الكبد.

أيضاً يمكن تجنب سرطان الجلد (الميلانوما) وذلك بتجنب تجنب التعرض للشمس بشكل كبير، هذا ويمكن إتباع حمية غذائية صحية كجزء هام وأساسي للوقاية من السرطان، عموماً ينصح الأطباء بتجنب الوجبات العالية الدهون-الدسمة-والحرص بصورة أساسية علي تناول الفواكه والخضروات الطازجة وكذلك الحبوب الكاملة.

محاربة السرطان عن طريق محاربته وإستهدافه كخلايا خطيرة ومن ثم تحطيمها، يعد فكرة جيدة، والفكرة أو المغزي من هذا الإتجاه في العلاج، هو معرفة البروتينات – الأنتيجينات-المناسبة والموجودة علي أسطح الخلايا السرطانية، وذلك من اجل حقنها كلقاح بالجسم لتكوين أجسام مضادة من خاصة بتلك البروتينات، كي تساعد الجسم في مواجهة الخلايا السرطانية.

لقاحات السرطان:

اللقاحات الحالية للسرطان تستهدف الأنتيجينات التالية:

HER/neu-1 والذي يستهدف نفس البروتين مثل «هيرسيبتين **Herceptin** والذي يستخدم لعلاج سرطان الثدي، عن طريق غلق مستقبلات أو واسمات **markers** موجودة بخلايا سرطان الثدي وهي **HER-2**، لكنه يُستخدم في صورة لقاح.

MUC-1-2 وهو بروتين شائع موجود علي أسطح الخلايا السرطانية في البنكرياس، وبعض السرطانات الأخري.

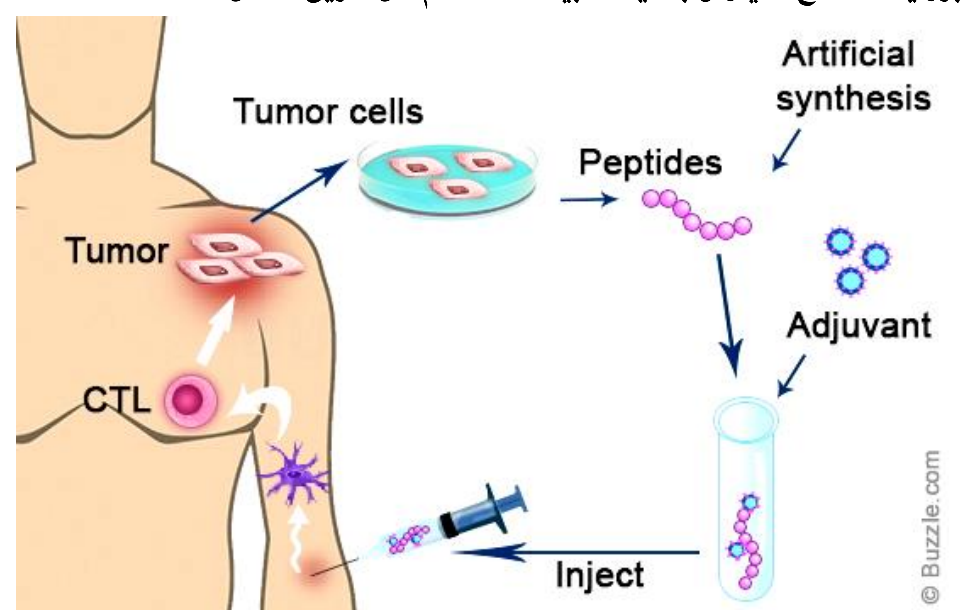
3-عدد من الأنتيجينات موجودة علي خلايا الجلد السرطانية (الميلانوما)، والتي تتكون عن طريق **Coviax and Onyvax** .

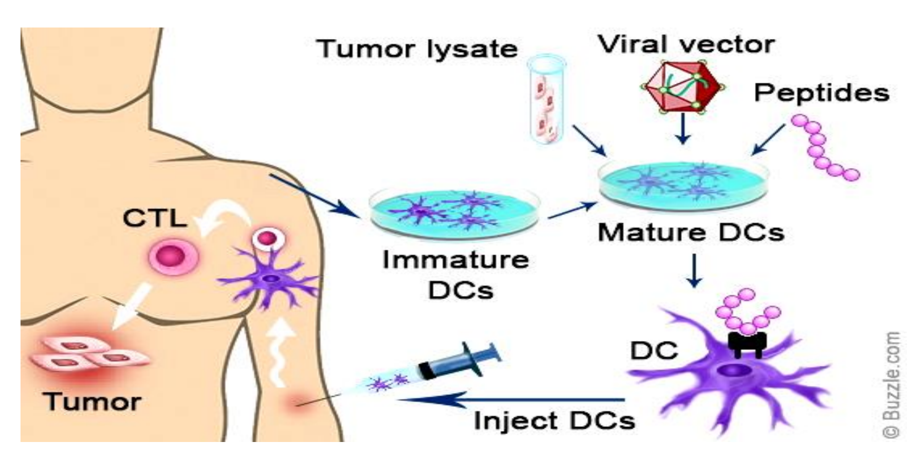
حقق هذا الإتجاه في العلاج-عن طريق اللقاحات-نجاح ملحوظ في علاج سرطان الجلد (الميلانوما).

الصور التي يتواجد فيها لقاحات السرطان:

اللقاحات المستعملة لعلاج السرطان، يمكن أن تكون بروتينات فردية، أو خلايا ميتة، او خلايا سرطانية مُهندسة وراثياً، أو خلايا مناعية مثل الخلايا الشجيرية **dentritic cells** والتي تقوم بدور في تهيئة وإعداد الانتيجين للجهاز المناعي.

لقاحات حديثة لأجزاء من الفيروسات المسببة للسرطان، تسمي **subunit vaccines** وهي من الأمثلة الناجحة لبعض اللقاحات ضد بعض الفيروسات المسببة للسرطان، ومن ثم كما لو أنها أيضاً «لقاح للسرطان» هي لقاحات لفيروس الإلتهاب الكبدي بي -HBV HbsAg، وهو عبارة عن أجزاء بروتينية لسطح الفيروس يتم إنتاجها عن طريق غرز الجين المسئول عن بروتين الفيروس السطحي في بلازميد **plasmid** ماخوذ من البكتريا، ثم إعادة حقنه في خلايا خميرة **Saccharromyces cervisae**، والتي تقوم بإنتاج بروتينات سطح الفيروس بكميات كبيرة للاستخدام عن طريق الحقن (شكل 21).





شكل (21) يبين مراحل سحب خلايا مناعية من الإنسان لتعديلها ثم إعادة حقنها

مثال آخر عن لقاح للسرطان وهو من نوع الفاكسينات المجزأة subunit vaccines ضد فيروس الورم الحليمي HPVالمسبب للسرطان والذي تم إنتاج عدة انواع نجحت في مقاومة الإصابة بالفيروس، تلك الأنواع كما يلي:

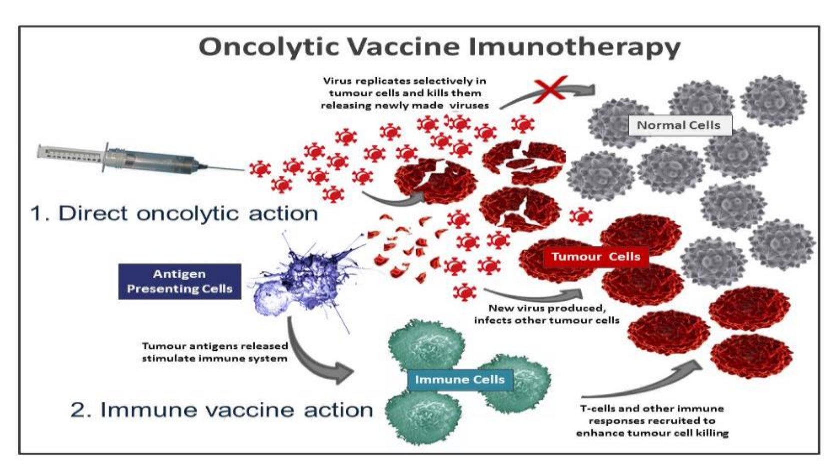
1-لقاح (Merck) Gardasil منها أنواع تأخذ أرقام 6، 11، 16، و18.

2-لقاح (Merck) Gardasil-9، أنواع 6، 11، 16، 18، 31، 33، 45، 52، 58.

هذا إضافة إلي لقاح آخر يتم إنتاجه في خلايا بعض الحشرات، بعد غرز الجين المسئول عن بروتين الكابسيد للفيروس، هذا اللقاح يسمي Cervarix (GlaxoSmithKline)، علماً بأن اللقاحات المذكورة لفيروس HPV يجب أن تؤخذ قبل البلوغ (قبل النشاط الجنسي)، شكل (22)

لقاح نانو للعديد من السرطانات:

تم إكتشاف أول لقاح فريد من نوعه ومكون من جزيئات نانو، كعلاج مناعي للعديد من أنواع السرطانات المختلفة، جاء ذلك نتيجة لجهود باحثون من مركز UT Southwestern Medical Center، اللقاح الجديد عبارة مزيج مكون من أنتيجينات سرطانية وبروتينات سرطانية، والتي يستطيع الجهاز المناعي وبسهولة التعرف عليها، تتكون تلك البروتينات داخل جزيئات النانو المصنوعة من بوليمرات صناعية synthetic polymers ، بحيث تقوم تلك الجزيئات النانومترية بتوصيل البروتينات السرطانية الصغيرة لمكان تكون فيها في مواجهة الخلايا المناعية التائية T cell والتي تحثها علي الإستجابة المناعية ضد السرطان، لأن الهدف الأساسي من هذا اللقاح الجديد هو مساعدة وتحفيز الجسم علي مواجهة السرطان بنفسه، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Nanotechnology في عددها إبريل 2017. ومن خلال التجارب التي أجريت علي الفئران في تلك الدراسة أثبت الباحثون نجاح لقاح النانو الجديد في مواجهة أنواع مختلفة من السرطانات، منها سرطان عنق الرحم المرتبط بفيروس HPV، وسرطان الرقبة، وسرطان الرأس، وسرطان الجلد، وسرطان القولون، وسرطانات أخري، وقد عمل ذلك اللقاح علي إطالة عمر تلك الفئران بشكل ملحوظ، مما يعني أن هذا اللقاح يعد أفضل من التكنولوجيات الأخري في اللقاحات والتي تستخدم معقد من بكتريا حية أو مكونات بيولوجية من اجل إستحثاث الخلايا المناعية لما لتلك المواد من تأثير سام علي الإنسان، هذا إضافة إلي أنها أكثر تكلفة من لقاح النانو.



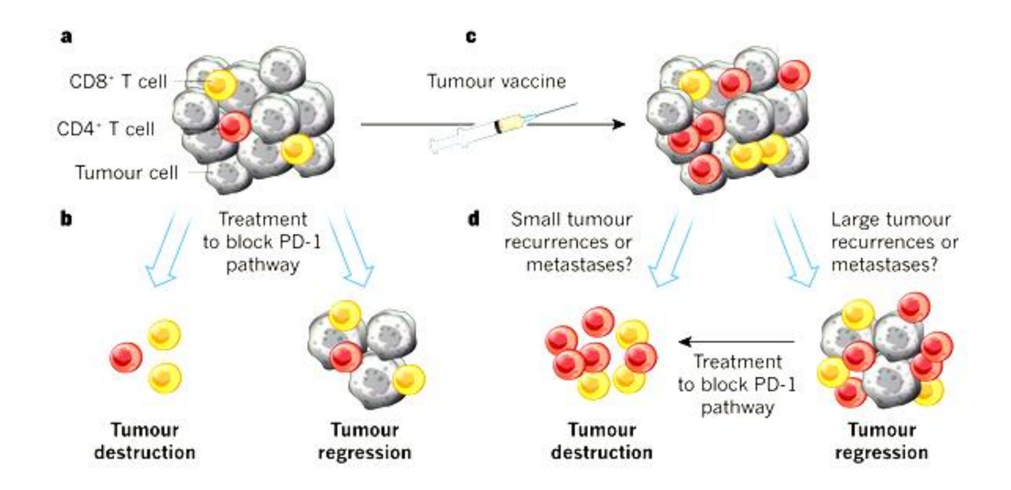
شكل (22) صور من لقاحات تستهدف الخلايا السرطانية

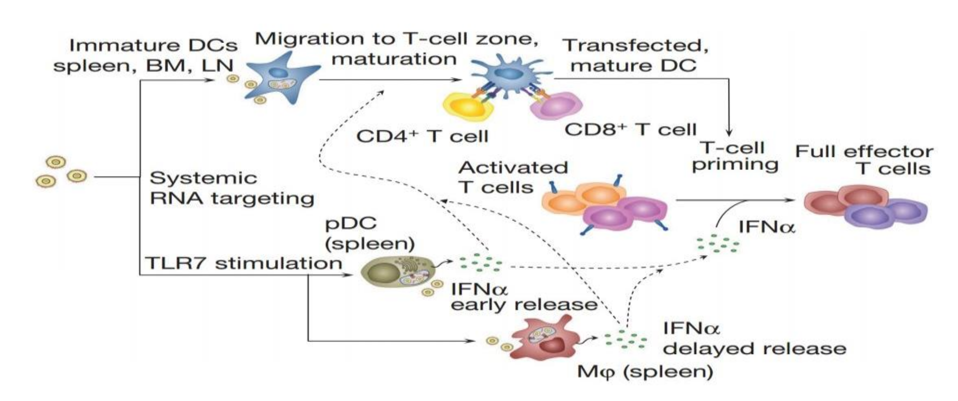
لقاح شخصاني-تفصيل-للسرطان:

توصل باحثون من معهد دانا-فاربر للسرطان Dana-Farber ومن معهد برود Broad في MIT وهارفارد، إلي لقاح جديد تفصيل لكل شخص، يتسهدف -ضد- أنتيجينات السرطانتسمي personal neoantigenes، تلك الأنتيجينات موجودة علي خلايا الورم السرطانية، نشرت نتائج تلك الدراسة أون لاين في مجلة Nature، في 5 يوليو 2017. خلال تلك الدراسة، أثبت الباحثون كفاءة وفعالية اللقاح الشخصي-التفصيل-لكل مريض بصورة شخصية personal vaccine tailored، والذي عند حقنه في المريض يعطي إستجابة مناعية كبيرة من المريض في علاج السرطان، هذا وقد أوضح الباحثون أن هذا اللقاح يمكن حقنه منفرداً أو مضافاً إلي بعض انواع العلاجات المناعية، خاصة مثبطات نقاط التفتيش checkpoint inhibitors. اللقاح الجديد يسمي «نيوفاكس NeoVax » ويعمل علي تحفيز الجهاز المناعي لكل مريض، خاصة الخلايا التائية T cells، مع قليل أو نادراً ما يحدث بعض الآثار الجانبية. المعروف أن أنتيجينات السرطان neoantigens توجد فقط علي أسطح الخلايا الورمية نتيجة لحدوث طفرات في DNA تلك الخلايا، ولأن هذه الأنتيجينات لا توجد في الخلايا السليمة، لذا فإنه من السهل إستهدافها بالعلاج المناعي المتخصص. قام الباحثون بحقن هذا اللقاح في 6 من مرضي سرطان الجلد ميلانوما، والذين قد أزيلت منهم الأورام السرطانية عن طريق الجراحة، أؤلئك كانت عندهم فرصة كبيرة كي يعود السرطان بعد تلك الجراحة، بدات عملية حقن اللقاح الجديد في متوسط بعد 18 أسبوع من الجراحة، وبعد 25 شهر من حقنهم باللقاح، لم تحدث إنتكاسة-إرتداد للسرطان-مرة ثانية، اما المرضي الإثنين الآخرين، والذين حدث إنتشار للسرطان عندهم للرئة بعد حصولهم علي اللقاح، فقد تم بدء العلاج المناعي لهم وذلك باستخدام عقار يسمي Pembrolizumab وهو مثبط PD-1، ثم بعد ذلك حدث لهم شفاء من المرض حسب ما أوضحته صور الأشعة.

فسر الباحثون نجاح هذا اللقاح، في انه يتغلب علي عقبتين أساسيتين في علاج السرطان، إحداهما هي ما تواجهه العلاجات الأخري من عدم التجانس الجيني للأورام السرطانية heterogenecity of tumors والتي من ثم تسمح للسرطانات للإفلات من تلك العلاجات التي تستهدف الخلايا الخبيثة منها، وحتي التي بها لوإختلاف واحد غير عادي، هذا ولأن اللقاح يحتوي العديد من الأنتيجينات للخلايا السرطانية، فإنه يستهدف العديد من الخلايا الورمية السرطانية. العقبة الثانية التي تغلب عليها هذا اللقاح، هي أنه يحفز بشكل كبير الإستجابة المناعية، وذلك بتركيز حاد وشديد بالأخص علي الخلايا السرطانية، ولا يؤثر في الخلايا السليمة، مصحوباً ببعض الأعراض الجانبية البسيطة، مثل أعراض الإنفلونزا، والتعب والإرهاق، وطفح جلدي، مع حدوث تهيج في مكان حقن اللقاح. وإذا حدث وإرتبطت أنتيجينات السرطان ببروتين موجود بالجهاز المناعي ويسمي major histocmpitability complex (MHC)، والتي ترتبط تلقائياً بهما الخلايا التائية T-cell، بمعني أنه كلما كان اللقاح فعال، كانت هناك إستجابة مناعية شديدة لإستهداف خلايا السرطان، ويوجد بالعموم فئتان من MHC، الفئة الأولي وتستحضر الأنتيجينات للخلايا التائية القاتلة والتي تسمي $CD8^+$، وسميت بذلك لأن علي سطحها بروتينات CD8، الفئة الثانية منMHC تستحضر الأنتيجين للخلايا التائية المساعدة وتسمي $CD4^+$، والنوعين من الخلايا التائية (القاتلة والمساعدة) يجب أن يعملا في منظومة وتوافق حتي يتخلصا من الأنتيجينات الغريبة (مثل السرطانية) بالخلايا.

من اجل تخليق هذا اللقاح الشخصي-التفصيل-قام الباحثون بسحب عينة دم من كل مريض، ثم فصل DNA وعمل التتابع الجيني whole-exome sequencing لكل مريض، والتي من خلال البرنامج الوراثي للخلايا يمكن معرفة الطفرات التي حدثت بالجينوم، ولأن بعض تلك الطفرات توجد في DNA، ومع ذلك لا يصنع RNA أو بروتين، لذا إستخدم الباحثون التتابع الجيني-ترتيب القواعد النيتروجينية علي الجينوم-الموجودة في RNA، والذي يترجم إلي بروتين، ولأن الخلايا الائية يمكنها تمييز الانتيجينات السرطانية neoantigens المضافة لها عن طريق جزيئات تسمي HLA)human leucocyte antigens بالجهاز المناعي، وعن طريق بعض البرامج الخاصة بالكمبيوتر algorithms وتسمي NetMHC، فإنه بالإمكان التنبؤ من خلالها عن أي من ببتيدات أنتيجينات السرطان neoantigens، سوف ترتبط بقوة بجزيئات HLA للتعريف عن طريق الخلايا التائية. وبتطبيق تلك الطريقة علي عينات مرضي سرطان الجلد الستة، فقد نتج عنها أنتيجينات سرطان neoantigens فريدة وخاصة بكل مريض، والتي تستخدم لإنتاج اللقاح الشخصي والتفصيل، في النهاية يتم تخليق الببتيدات الخاصة بأنتيجينات السرطان، ثم خلطها مع محفز إستجابة مناعية ويسمي adjuvant، ثم بعد ذلك يتم حقن اللقاح الخاص بكل مريض في خمس جرعات أولية، يعقبها جرعتين تعزيزيتين boosters، هذا اللقاح يهدف لتحفيز إستجابة مناعية ضد أنتيجينات السرطان neoantigens، من خلال الخلايا التائية في نوعين منها، وهما +CD8 القاتلة، و +CD4 المساعدة، والتي تبين للباحثين من خلال الإختبار، تحفيز نوعي الخلايا تلك وتنشيطهما عن طريق اللقاح، حيث وجدت أنتيجينات السرطان neoantigens مرتبطة بجزيئات HLA (شكل 23)، وشكل (24).





شكل (24) يوضح إستجابة الخلايا المناعية ضد أنتيجنات السرطان

اللقاحات العلاجية:

تعمل اللقاحات العلاجية therapeutic vaccines عن طريق إستهدافها لخصائص بالخلايا السرطانية، تلك هي الأنتيجينات السرطانية، والتي لا توجد في الخلايا الطبيعية، وتقوم اللقاحات العلاجية بإستهداف أنتيجينات موجودة بصورة نموذجية في خلايا سرطان الرئة، لذلك طبقت تلك الطريقة في العلاج بنجاح في مرضي سرطان الرئة، تلك الانتيجينات تشمل: MAGE-3 و NY-SEO-1.

الوقاية من السرطان:

تعتمد طرق الوقاية من بعض أمراض السرطان أساساً علي الفحص الدوري بهدف تتبع أي تغيير غير طبيعي، أو ورم سرطاني صغير في بدايته بالجسم، بصورة تكون مبكرة، حتي إن لم يصاحبها أعراض ظاهرية، مثال علي ذلك يجب تقوم المرأة بالفحص الشخصي للثدي بصورة دورية لمتابعة أي ورم أو بالفحص بالماموجرام.

نظراً للطرق المتطورة والحديثة في وسائل تشخيص السرطان مبكراً، ومن ثم طرق الوقاية والعلاج الجديدة والمبتكرة، تراجعت عدد الوفيات لحالات من مرضي السرطان بصورة ملحوظة وكبيرة، هذا ما أكده التقرير الأخير للعام 2017 والذي يصدر سنوياً بمجلة المعهد القومي للسرطان بالولايات المتحدة الأمريكية Journal of the National Cancer Institute، ذكر التقرير أن كافة أنواع السرطان-فيما عدا نوعين فقط من السرطان وهما سرطان عنق الرحم وسرطان المثانة- سجلت إنخفاضاً ملحوظاً في عدد الوفيات وكذلك إرتفاعاً في نسب الشفاء، جاء ذلك خلال تتبع المعلومات السريرية أو الإكلينيكية المسجلة من العام 1975 وحتي 2014.

أنواع السرطانات الأكثر تراجعاً في عدد الوفيات، ومن ثم الأكثر في نسب الشفاء، كانت سرطان الغدة الدرقية، وسرطان الجلد، وسرطان الثدي في النساء. أما سرطان الدم، وسرطان الغدداالليمفاوي الغير هودجكين non-Hodgkin lymphoa، وسرطان نخاع العظام الميلوما myeloma، وسرطان غدة البروستاتة، وسرطان الكلية فسجلت تراجعاً ملحوظاً بما يعادل شفاء بنسبة 25% زيادة. في المقابل فإن السرطانات التي تم تشخيصها ما بين 2006 و2012 فكانت السرطانات الأقل في نسب الشفاء هي سرطان البنكرياس وسرطان الكبد وسرطان المعدة وسرطان المريء وكذلك سرطان المخ.

يمكن استخدام لقاح النانو مع بعض العلاجات الأخري التي تستخدم في علاج السرطان مثل العلاج الإشعاعي، والتي ينتج من خلال تلك الطريقة التي يستخدم فيها نوعين من العلاج معاً نتائج فعالة وجيدة في التخلص من السرطان.

تجنب العقم في الأطفال الذين يعالجون من السرطان بالإشعاع:

نظراً لأنه من السهل تجميد الحيوانات المنوية للكبار الذين يتعرضون للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي، للحفاظ علي حيواناتهم المنوية في بنوك مجمدة لحين الحاجة، وعند إصابتهم بالعقم، أم بالنسبة لحالات السرطان التي تصيب الأطفال، ومن ثم يتعرضون للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي، فكانت النتيجة أن نسبة كبيرة من هؤلاء الأطفال-ما دون الخمسة عشرة عاماً أي قبل البلوغ-يصابون بالعقم جراء تعرضهم للإشعاع والكيماويات، ولا توجد طريقة للحصول علي حيوانات منوية منهم حيث أنها لم تتكون بعد، من أجل ذلك أعلن باحثون من جامعة ولاية واشنطن Washington Stste University عن تكنولوجيا وطريقة جديدة يتم من خلالها الحفاظ علي خصوبة الأطفال المستقبلية عند بلوغهم والذين يتعرضون للعلاج الإشاعي لعلاج السرطان، وقد نشرت نتائجهم في مجلة تقارير الخلايا الجذعية Stem cell Reports في عددها إبريل 2017.

لـذا قـام فريـق البحـث بـالتركيز عـلي الخلايـا الجذعيـة-أمهـات الحيوانـات المنويـة spermatogonial stem cells، والتي بعد تطورها وتشكلها أثناء مراحل النمـو تعطـي كل خلية منها حـوال خمسـة آلاف حيـوان منـوي، وجـد البـاحثون أن الخلايـا الجذعيـة تحصـل عـلي الطاقـة مـن تكسـير الجلوجـوز مـن خـلال دورة تسـمي «جليكولوسـيس glycolysis، وبعـدها تـدخل في دورة تسـمي الأكسـدة الفسوسـفورية oxidative phosphorylation، وتلك العملية ينتج منها ما يسمي بالشقائق الحرة free radicals، ومنها أكسجين نشط يقوم مباشرة بإستهداف الحـامض النـووي DNA للخلايـا الجذعيـة أمهـات الحيوانـات المنويـة فيحطمهـا وينهيهـا، مـما تتولـد عنهـا العقـم المسـتقبلي لهـؤلاء الأطفال. في ذلك البحث فكر العلماء من خلال تجاربهم علي الفئران، أن يغيروا بيئة الخلايـا الجذعية لتعادل فعل الشقائق الحرة والأكسجين النشط عـن طريـق تغيـير الوسـط والبيئـة التي تعيش فيها الخلايا الجذعية، بإضافة النيتروجين nitrogene والذي بإضافته قلل بشكل كبير من وجود الأكسجين الضار في الوسـط، مـما أدي للحفـاظ عـلي حالـة الخلايـا الجذعيـة أثناء التعرض للإشاع.

الأسبرين للوقاية من إنتشار السرطان:

إضافة إلي دوره العظيم في تسكين الألم، وعلاج الصداع، وخفضـه للحـرارة، ودوره في الوقاية من جلطات الدم والسكتة الدماغية، وكذلك ما ذكره العلماء عـن دور الأسـبرين في التقليل من مخـاطر سرطـان القولـون والمـريء، وسرطـان المعـدة وسرطـان المسـتقيم وكذلك سرطان البروستاتا، يقوم الأسبرين أيضاً بدور هام في منع إنتشار السرطان وهو في بدايته-المرحلـة الاولي، ومعـروف أن الأسـبرين يحتـوي عـلي حمـض أسـيتل ساليسـيليك acetylsalicylic acid مشتق من قلف وأوراق شجرة الصفصاف Willow (شكل 25).

Aspirin

Acetylsalicylic Acid

$C_9H_8O_4$

شكل (25) تركيب جزيء حمض أسيتل سالسيلك

يعمل الأسبرين أيضاً علي تحفيز boost إنتاج جزيئات تسمي «resolvins» تعمل تلك الجزيئات علي إيقاف الإلتهابات، هذا ما قالته «إليزابيث باتينيللي» من Brighan and Womenm' s Hospital في بوستون، وذلك بعدما أطعمت فئران التجارب بالأسبرين، ثم حقنتها بخلايا سرطانية، وكانت النتيجة أن إليزابيث قد إكتشفت أن توقف دور الصفائح الدموية platelets والتي من طبيعتها أنها تقوم بدور هام في حماية الخلايا السرطانية (أي تعمل كدرع واقي لها)، حيث أن الخلايا السرطانية في الوضع العادي-في غياب الأسبرين- تتلقي بعض الإشارات من الصفائح الدموية كي تتجه تلك الصفائح وتلتف بجدر الأوعية الدموية بعيداً عن مواجهة الجهاز المناعي فلا يستطيع التخلص منها، ولذا تساعد في إنتشار الخلايا السرطانية. من تلك الدراسة إتضح أن دور الأسبرين في محاربة السرطان يتلخص في ناحيتين هما:

1-دوره كمضاد للتورم والإلتهاب، ومن ثم يمنع تكوين بعض السرطانات.

2-دوره كمضاد لتكوين الصفائح الدموية، ومن ثم تقاوم إنتشار السرطان.

قام ديبوك فورا Deepak Voora، وزملاءه من جامعة ديوك Duke، بتوضيح الدور الهام للأسبرين في محاربة السرطان يتركز فيما يسمي megakaryocytes، تلك الخلايا التي تتكون منها الصفائح الدموية، وبعد ان إستخدموا أدواتهم الإحصائية والدوائية المختلفة، إكتشفوا أنه يوجد 60 جيناً والتي تقوم بعمل غلق-تعطيل عمل- خلايا megakaryocytes كإستجابة للأسبرين، لذا خلص الفريق البحثي إلي أن الصفائح الدموية التي تتكون من خلايا megakaryocytes لا يحدث لها تجميع clot، وبذا تمنع خلايا السرطان من التمويه camoflaging، هذا إضافة إلي أن الأسبرين يغلق «البروستاجلاندين prostaglandins» فإنه يعيد توجيه rewires الصفائح الدموية، ومن ثم لا يمكنها من مساعدة الخلايا السرطانية في الإنتشار، نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة Scientific American في عدد مايو 2017.

في ذات السياق، وفي دراسة حديثة، عن دور علاجات مضادات للتورم والإلتهاب الغير ستيرويدات nonsteroidal antiinflamatory drugs or NSAIDs، والتي منها الأسبرين asprin، و ibuprofen، و naproxen، في الحماية من سرطان القولون، وكذلك في زيادة نسبة الشفاء حوالي 40%، وأيضاً النجاة من الموت في 25% من المرضي الذي يعالجون أو يتناولون تلك الادوية. أجريت الدراسة التي قام بها باحثون من Fred Hutchinson Cancer Research Center علي عدد 2،419 من مرضي سرطان القولون، تم تشخيصهم حديثاً من ثلاث أماكن متخصصة في علاج السرطان، وهي: Myoclinic in Rochester. Minnesota; Cancer Care Ontario in TorontoCanada; and the University of Melbourne in Melbourne. Australia ، روعي فيهم ثبات عوامل مثل حالة التدخين، التاريخ العائلي لسرطان القولون، السن، هذا بالإضافة إلي خصائص أخري، وبعد أن حصلوا علي جرعات NSAID، وباستخدام التحليل الإحصائي، تبين من خلال النتائج، ان الذين حصلوا علي هذه العقاقير، قد زادت نسبة شفاءهم، ومن ثم زيادة في أعمارهم مقارنة بالمرضي الذين لم يحصلوا علي هذه العقاقير NSAID، نشرت نتائج هذا البحث online، في مجلة Clinical Oncology، وذلك في 15 يونيو 2017.

كان باحثون من جامعة كونكتيكت قد إكتشفوا، أن الفئران المصابة بسرطان الثدي سريع النمو والإنتشار، تنتج كمية كبيرة من بروتين يسمي «كوكس-2 «»cox-2 وهو نفس البروتين الذي تستهدفه المسكنات المعروفة والشائعة الاستخدام مثل الأسبرين. المنتج الرئيسي لبروتين كوكس-2 هو إنزيم يسمي «بي جي إ2 «PGE2» وهو مادة لها نشاط وفعالية كبيرة في مساعدة الأورام السرطانية علي بناء أوعية دموية جديدة، حيث حاجة الخلايا السرطانية لها كي تنمو وتنتشر. في هذه الدراسة، اوضح الباحثون أن المسكنات مثل الأسبرين او الإيبوبروفين، تقوم بتعطيل إنتاج بروتين كوكس2 بالخلايا ومن ثم يساعد في إيقاف إنتشار ونمو السرطان، (شكل26).

هذا وقد سبق ونشرت جمعية السرطان الأمريكية بحثاً في سبتمبر 2015، بمجلة Journal of the National Cancer Institute، أوضحت فيه ان البروستاجلاندين2 prostaglandin 2 (PGE2) يسبب إلتهاب عند الإصابات البكتيرية والفيروسية، وأيضاً يحفز نمو الورم السرطاني، ويُفرزPGE2 بالجسم عن طريق إنزيمات سيكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase (COX-1) and COX-2، قام الباحثون في تلك الدراسة بتسليط الضوء علي مثبطاتCOX من أجل الحيلولة دون تكون أو منع تكوينPGE2في مرضي السرطان حتي لا يستمر الورم السرطاني في النمو والإنتشار، وكانت إحدي تلك السبل من خلال عقاقير وهي مضادات الإلتهاب الغير ستيرودية -nonsteroidal nti inflamatory drugs (NSAIDs) والتي يعتبر الأسبرين إحدي أنواعها.

قام الباحثوم بدمج مثبطاتCOX مع العلاج المناعي لزيادة التأثير العلاجي ضد بعض السرطانات التي تصيب الإنسان، وكانت التجربة علي الفئران، وذلك لعلاج سرطان القولون وسرطان الجلد، حيث أوضحت النتائج زيادة في قدرة هذا المزيج في العلاج. لذلك نصحت الجمعية الأمريكية للسرطان من خلال نتائج تلك الدراسة بان جرعة قليلة من الأسبرين مفيدة في علاج وكذلك الوقاية أو منع إرتداد-إنتكاسة-السرطان بعد العلاج، مثل سرطان المرىء وسرطان المبيض، وسرطان المعدة، وسرطان البروستاتا، مع الأخذ في الإعتبار أن يحتاط الإنسان من حدوث نزيف أو مشاكل في الأوعية الدموية بالقلب، والتي لم يتاكد منها بعد، حسب ما أعلنه المعهد القومي الأمريكي للسرطان.

الأسبرين يقلل من سرطانات القناة الهضمية:

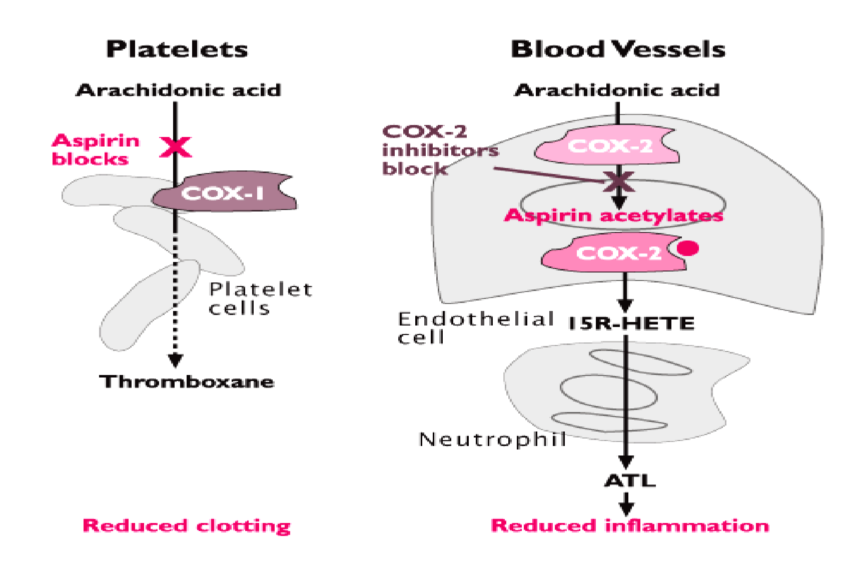
في دراسة قام بإجرائها البروفيسور Kelvin Tsoi وزملاءه من جامعة الصين في هونج كونج، عن تأثير الأسبرين في الإقلال من مخاطر سرطانات القناة الهضمية، والتي إستغرقت 10 سنوات وشملت فحص 600.000 متطوع، وعرضت نتائجها في اللقاء الذي تنظمه الإتحاد الأوربي لعلم القناة الهضمية United Eurepean Gasteroenterology في أسبوعه الخامس والعشرون، في أكتوبر 2017. تبين من النتائج أن الأفراد الذين تناولوا الأسبرين بجرعة في المتوسط 80 مللي جرام ولمدة 7.7 سنوات، نقص عندهم مخاطر حدوث سرطانات القناة الهضمية، فمثلاً قل فرصة حدوث سرطان الكبد وسرطان المرىء بنسبة 47%، وسرطان المعدة بنسبة 38%، وسرطان البنكرياس بنسبة 34%، وسرطان القولون بنسبة 24%.

الوارفارين يحمي من السرطان:

الوارفارين warfarin هو دواء مضاد للتجلط، يستخدم للتقليل من مخاطر النوبات القلبية، او الجلطات القلبية، وذلك عن طريق منع الجسم من إنتاج فيتامين K الضروري لتكوين جلطات الدم بالجسم، لكن في تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من جامعة برجن Bergen بالنرويج، والتي أكدت عل دور وارفارين في الحماية والتقليل من مخاطر السرطانات، خاصة في الأفراد الذين هم في عمر 50 عاماً فأكبر. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة JAMA Internal Medicine في 6 نوفمبر 2017. المعروف أن دواء وارفارين يستخدمه الناس الذين أصيبوا بنوبات قلبية، أو جلطات، أو لإصابات من جلطات وتخثر للدم العميق في الوريد،وكذلك حالات اخري من حدوث جلطات الدم والمصابون بإضطراب في ضربات القلب، أو الذين لديهم صمامات صناعية بالقلب، وقد اوضحت الدراسات السابقة أن وارفارين يقوم بعمل غلق-تعطيل عمل-مستقبلات إنزيم تيروزين كايناز AXL receptor tyrosine kinase، حيث يقوم وارفارين بتثبيط بروتين يسمي Gas6، وهو بروتين يعتمد أصلاً علي فيتامينK ، مما يؤدي إلي توقف في نمو وإنتشار السرطان. في تلك الدراسة، قام الباحثون باستخدام وتحليل بيانات الذين سجلوا في «التسجيل القومي النرويجي» من خلال قاعدة البيانات النرويجية والخاصة بالسرطان في النرويج، والتي شملت 1.256.725 نرويجي من المولودين ما بين يناير 1924 وديسمبر 1954، وأغلبهم من النساء، وقد جاءت المعلومات من خلال المشاركين الذين إستخدموا دوا وارفارين في الفترة من يناير 2004 إلي ديسمبر 2012، ومن ثم متابعة الإصابة بالسرطان من بين هؤلاء الذين إستخدموا وارفارين وعددهم 92.942، ومن خلال نتائج تحليل وفحص البيانات، والتي أوضحت ان الافراد الذين إستخدموا دواء وارفارين تراجعت لديهم نسبة مخاطر حدوث السرطان 16% بالعموم، و31% لسرطان البروستاتا، و20% لسرطان الرئة، و10% لسرطان الثدي.

القهوة للوقاية من مخاطر سرطان الكبد:

أوضح باحثون من جامعة ثاوثامبتون بإنجلترا University of Southampton، خلال دراسة نشرت في BMJ open، في مايو 2017، وفيها أن تناول القهوة بصورة يومية، يقي الإنسان من مخاطر سرطان الكبد HCC «hepatocellular carcinoma» بنسبة 50%، يذكر أنه وحسب تقرير جمعية السرطان الأمريكية فإن 40.710 حالة سرطان كبد جديدة سنوياً يتم تشخيصها بالولايات المتحدة الأمريكية، وغالبية المصابون بسرطان الكبد لديهم خطورة كبيرة في حدوث HCC، خاصة أؤلئك الذين عندهم تليف كبدي نتيجة لإصابتهم إما بفيروس الكبد بي HBV، أو بفيروس الكبد سي HCV، أو مدمني الكحول، أو مرضي المناعة الذاتية. جاءت تلك الدراسة من خلال 26 دراسة، إشتملت علي متابعة مليوني وخمسة عشرون ألف شخص بالغ، من حيث كمية القهوة التي يشربونها يومياً، ومن ثم ربطها بحدوث HCC. وقد اوضحت النتائج من خلال الفحص والتحليل، أن شرب كوب من القهوة يومياً يؤدي للتقليل من مخاطر حدوث سرطان في خلايا الكبد HCC، وتزداد نسبة الوقاية بما يصل إلي اكثر من 50% عند تناول الفرد خمس كوب قهوة caffeinatted يومياً.



شكل (26) يبين آلية عمل الأسبرين

الشاي الأخضر والكابوتشا تساعد في علاج حالات سرطان الثدي المستعصية:

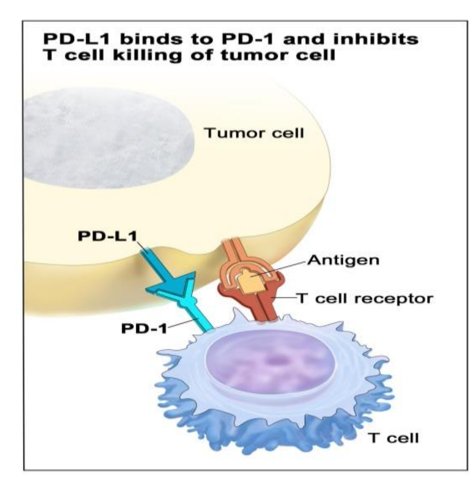
كشف باحثون من جامعة ألاباما في برمنجهام عن فوائد تناول الكابوتشا Brussels sprouts وشرب الشاي الأخضر حيث تؤدي بمرضي حالات سرطان الثدي المستعصية علي العلاج ER-negative breast cancer، لأن يسهل علاجهم وكذلك تساعد تلك المواد في العلاج، حيث تبين للباحثون في تلك الدراسة عن وجود مركب يسمي «سلفورافان sulforaphane» والموجود في خضروات العائلة الصليبية ومنها الكابوتشا، وهذا المركب يقوم بتعطيل أو يوقف turn off عمل الجينات التي تعمل ناحية تطور السرطان، هذا وكشف الباحثون أيضاً عن وجود عديد الفينولات «بولي فينول polyphenols» وتلك الفينولات تقاوم وتعالج حالات سرطان الثدي الصعبة وذلك من خلال التجارب التي أجريت علي الفئران المصابة بسرطان الثدي ER-negative breast cancer، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Scientific Reports في 17 اكتوبر 2017.

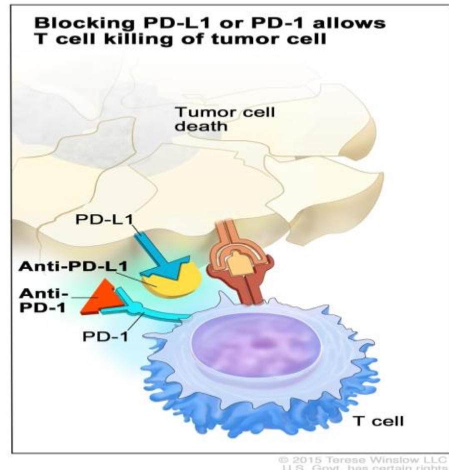
التنوع البكتيري في الأمعاء وتقليل إنتشار سرطان الجلد «ميلانوما»:

الكائنات الدقيقة في جسم الإنسان «ميكروبيوم microbiome» عددها هائل بالمليارات وقد يصل تقريباً ليساوي عدد الخلايا بالجسم حسب أحدث الأبحاث التي تشير إلي ذلك، تتفاعل تلك الميكروبات مع بعضها في صورة متوازنة، لتعمل غالباص في فائدة صحة الإنسان، من حيث هضم بعض المواد وإمداد الجسم ببعض الفيتامينات والمواد المضادة للميكروبات الممرضة، هذا بالإضافة إلي أنها تعمل علي تقوية الجهاز المناعي-وبالأخص البكتريا وهي الأكثر عدداً-في مواجهه الممرضات أو الخلايا السرطانية.

في دراسة قام بها باحثون من جامعة تكساس University of Texas MD Anderson Cancer Center، وكتب تقرير بها خلال الإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية في طب علم الأنكولوجي American Society of Clinical Oncology خلال العام 2017، شملت الدراسة أخذ 105 من براز مرضي سرطان الجلد، وقد تم خضوعهم للعلاج باستخدام العلاج المناعي، ثم قام الباحثون من خلال تحليل عينات البراز بالتعرف علي التنوع البكتيري في العينات، ومن ثم تم الربط بين التنوع البكتيري ووقف إنتشار السرطان. فقد وجد الباحثون أن العدد الكبير من البكتريا بالمريض مرتبط بسرعة الإستجابة المناعية

في تلك الدراسة، تم علاج المرضي بأحد العقاقير التي تفك قيد الجهاز المناعي وتحرره لمهاجمة الخلايا السرطانية، وذلك عن طريق تثبيط أو غلق block عملية تنشيط أحد البروتينات وهو PD1، والذي يوجد بالخلايا التائية Tcells في الجهاز المناعي، ذلك البروتين دوره هو تثبيط أو التقليل من الإستجابة المناعية للخلايا التائية، حيث أن تعطيل أو غلق PD-1 الموجودة علي سطح الخلايا التائية والتي ترتبط match مع بروتين PD-L1 موجود علي سطح خلية السرطان يحرر الخلية التائية للقيام بدورها في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية. وجد الباحثون من خلال تلك الدراسة، أن المرضي الذين لديهم تنوع بكتيري في قنواتهم الهضمية، كانوا الأكثر إستجابة للعلاج والأكثر في نسب الشفاء والحياة أطول، مقابل تطور المرض وتأخر حالات من ليست لديهم ذلك التنوع البكتيري، هذا وأوضح الباحثون من خلال التقرير، ان التنوع الميكروبي micrbiome بجسم الإنسان يتاثر بنوع الغذاء الذي يتناوله الفرد، وكذلك بالمضادات الحيوية التي يتناولها، وأيضاً بالنشاط الجسماني-الرياضة-وحديثاً بنقل مواد البراز translocation of fecal material، لذا إستنتج فريق البحث أن هناك علاقة بين microbiome ومرض السرطان، حيث ترتبط-إيجابياً- نوع البكتريا في الأمعاء بسلامة ونشاط الجهاز المناعي بالجسم (شكل 27).





شكل (27) يبين دور PD-1، و PD-L1 في تثبيط الخلايا التائية

قام فريق تلك الدراسة، بتحليل تتابعات sequence الحمض النووي الريبوزومي 16SrRNA للبكتريا الموجودة بالجسم، وذلك للتعرف علي نوعها، ومن ثم ربط الباحثون بين التتابع الجيني في 16SrRNA في البكتريا قبل وبعد حصول مرضي سرطان الجلد علي العلاج المناعي، وكانت الخلاصة أن المرضي الذي إستجابوا للعلاج بمضادات anti-PD1، قد إرتفعت لديهم المناعة ونشط جهازهم المناعي ومن ثم تخللت infiltrate خلاياه الورم السرطاني للفتك بالخلايا السرطانية، حيث تبين لفريق البحث أنه يوجد إرتباط بين البكتريا في المرضي وزيادة عدد الخلايا التائية القاتلة +CD8.

الأغذية التي تقي من السرطان:

ينصح خبراء الصحة بإتباع نظام غذائي-حمية غذائية- لمقاومة الإصابة والوقاية من السرطان وذلك عن طريق إتباع ما يلي:

1-تناول كل ما هو عضوي من الخضروات والفواكه وغيرها.

2-إختار كلما كان ممكناً كل ماهو خام أو مجمد ونظيف من المنتجات الطازجة إذا ما كانت المنطقة تعيش فيها ليست جيدة بيئياً.

3-تناول وجبات خفيفة، تحتوي علي خضروات خلية من النشويات إذا كنت نباتياً، وإذا كنت من آكلي المنتجات الحيوانية، إختر منها المتجات المبسترة، ولحوم وألبان وكذلك بيض الحيوانات التي تتغذي علي الحشائش. كما ينصح باستخدام زيت الزيتون، وزيت جوز الهند، والزبد من حيوانات المراعي.

4-يجب خفض بشكل جذري ما تحتويه الأغذية من الدهون والسكر.

تناول الألياف يحمي من سرطان القولون:

في دراسة أجراها الدكتور أندرو شان Andrew Chan وزملاءه بمستشفي ماساتشوستس العام وكلية الطب في هارفارد في بوستون، عن علاقة تناول الألياف ومخاطر الوفاة جراء سرطان القولون، وقد نشرت نتائجها في مجلة JAMA Oncology في 3 نوفمبر 2017. في تلك الدراسة، جاءت نتائجها بعد متابعة الباحثون لعدد 1575 شخص تم تشخيصهم بسرطان القولون في المراحل 1، 2، و3، وليس بينهم حالة من سرطان القولون المتأخر والمنتشر، ومن خلال الإستبيانات عن إجمالي الألياف التي تناولها هؤلاء المرضي، وكذلك الحبوب الكاملة التي تناولوها، وأيضاً الألياف التي حصلوا عليها من خلال الطعام الشخصي، وكانت النتائج تم تجميعها في فترة 8 سنوات، من بداية تشخيصهم، خلال تلك الفترة، حدثت وفاة في 773 حالة، منهم 174 بسبب مباشر لسرطان القولون. وقد اوضحت النتائج أن الافراد المصابون بالسرطان والذين تناولوا كمية كبيرة من الألياف، نقص عندهم مخاطر الوفاة مقارنة بالافراد الذين تناولوا كمية صغيرة، فمثلاً أوضحت النتائج، ان كل 5 جرام زيادة في الألياف تناولها الافراد يومياً، إرتبطت بنقص في مخاطر الوفاة بنسبة 22%، وأيضاً كانت الزيادة في تناول الحبوب الكاملة بمقدار 20 جرام في اليوم ، قد إرتبطت بنقص في مخاطر الوفاة 28%.

هذا وأوضح الباحثون أهمية تناول الحبوب الكاملة وتأثيرها الكبير في التقليل من نسبة الوفيات، حيث أوضحت النتائج، أن كل 5 جرام زيادة في إستهلاكها يقلل من مخاطر الوفيات بنسبة 33%، بينما الألياف الموجودة في الخضروات، قللت من مخاطر الوفيات بنسبة 17%، أما ألياف الفاكهة، فليس لها تأثير علي التقليل من تلك المخاطر.

بعض الأغذية للوقاية من سرطان الثدي:

نشر موقع Medical News Today بتاريخ 2017/4/3 قائمة بأنواع الاغذية التي يجب إتباعها حتي يتم تجنب سرطان الثدي، وهي كما يلي:

1-كافة انواع الخضروات الداكنة الخضرة والفلفل، والطماطم، والباذنجان، والجزر، والبروكلي،والكرنب، والقرنبيط، واللفت، والبصل وكذلك الفواكه الملونة منها الحمضيات، والتفاح، والكمثري، والخوخ، والفراولة، حيث محتواها من العناصر والفيتامينات وكذلك مضادات الأكسدة antioxidants.

2-المنتجات من المواد الغذائية المرتفعة المحتوي من الألياف مثل الحبوب الكاملة، والبقوليات، والتي تحتوي علي مضادات أكسدة وبالتالي تقي بشكل كبير من سرطان القولون وأنواع اخري من السرطانات.

3-منتجات الألبان والخالية من الدسم، واستخدام الدهون من خلال زيت الزيتون، والأفوكادو، والبذور، واللوز، والأحماض الدهنية والغنية بأوميجا-3 omega-3 والموجودة سمك المياة الباردة مثل السالمون.

4-الإعتماد علي فول الصويا كمصدر بروتيني.

5-الأطعمة الغنية بفيتامين ديvitamin D.

كافة أنواع الأطعمة خاصة المرتفعة المحتوي من الألياف تعمل علي تخفيض أو إزالة الإستروجين من الجسم وهو الهرمون الذي يحفز علي تكوين سرطان الثدي في السيدات.

6-الأطعمة الحارة حيث تحتوي مواد مضادة للإلتهابات Anti-inflammatory

في المقابل ذكر الموقع عدد من الأغذية التي يجبأن تتجنبها النساء وهيكما يلي: الكحوليات لأنها ترفع مستوي الإستيروجين estrogen مما يسبب تحطم DNA الخلايا وحثها علي الأنقسام السريع والمتوالي، اللحوم الحمراء، السكريات لأنها تزيد من فرصة إنتشار السرطان بالجسم.

المصادر الغذائية التي تحمي من السرطان:

تطالعنا الكتب والمواقع المتخصصة بالعديد من الدراسات الحديثة والتي تتعلق بالمواد الغذائية التي تحمي وتعالج السرطان، من تلك الدراسات، ما يلي:

1-الفاكهة والخضروات والحبوب للوقاية من سرطان القولون:

باحثون من كلية علوم الحياة في جامعة Warwick' s قاموا بدراسة أوضحت الدور الهام الذي تقوم به عملية الإلتهام الذاتي autophagy، وهي عملية مستمرة في الخلية يتم فيها كنس والتخلص من النفايات الضارة بالخلية، للإبقاء علي الجسم سليماً، والتي لو حدث خلل وظيفي في تلك العملية، تؤدي لحدوث إلتهابات بالأنسجة، ويتبعها أن يصبح الجسم حساساً ومهيئاً للإصابة بالأمراض، خاصة في القناة الهضمية، ومنها الأمعاء وإصابة الجسم بأمراض مثل سرطان القولون، القولون العصبي، مرض كرون، وقرح بالقولون. وقد وجد الباحثون أن تناول الأفراد للأطعمة الطازجة مثل الخضروات والفواكه، ومنها الرمان، والعنب الأحمر، والكمثري، وعيش الغراب، والعدس، وفول الصويا، وكذلك البازلاء الخضراء، كلها تحتوي علي مركبات طبيعية، تعمل علي تنشيط عملية الإلتهام الذاتي، ومن ثم تقي من الإصابة بالإلتهابات وأمراض القناة الهضمية الأخري.

وقد اوضح الكتور Nezis وفريق عمل البحث، عن إكتشافهم ولأول مرة للبروتين الذي تتحكم في تنظيمه عملية الإلتهام الذاتي، هذا البروتين يسمي «كيني Kenny» والذي يحتوي علي عناصر من احماض امينية تقوم بتحطيم نفسها، إذا حدث خلل وظيفي في عملية الإلتهام الذاتي، وبعده يتجمع مكونات هذا البروتين محدثاً ومسبباً الإلتهاب inflammation، تعرف الباحثون علي تلك العملية من خلال دراستهم علي ذبابة الفاكهة، وذلك بعد وسم-تعليم-بروتين كيني Kenny بالفلوريسين، وهي مادة يمكن تعقب الصبغة ومن ثم بروتين كيني Kenny بالفحص الميكروسكوبي، في نسيج الحشرة وأثناء حدوث عملية الإلتهام الذاتي، وقد اوضح الباحثون، ان أي خلل وظيفي في عملية الإلتهام الذاتي، تكون نتيجتها حدوث إلتهابات خطيرة في القناة الهضمية لذبابة الفاكهة، والذي يتبعها الإصابة بامراض خطيرة، تؤثر علي حياتها، وتسرع من موتها، ولعلاج خلل عملية الإلتهام الذاتي الوظيفي، ومن ثم تجنب الإصابة بالامراض التي تصيب القناة الهضمية، وخاصة سرطان القولون، وجد الباحثون أن العلاج يكمن في تناول الخضروات والفواكه والحبوب السابق ذكرها، والتي فيها المركبات الطبيعية التي تنشط عملية الإلتهام الذاتي، للقيام بتنظيف وكنس النفايات التي يعد تراكمها سبباً في الإصابة بالامراض، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nature Communications، 2 نوفمبر 2017.

2-فيتامين بي3 «B-3» للوقاية من سرطان الجلد:

يبدأ سرطان الجلد في خلايا بالجلد تسمي «ميلانوسيت melanocytes » وهي خلايا تنتج صبغة الميلانين والتي تعمل علي حماية طبقات الجلد العميقة من خطر الأشعة فوق البنفسجية UV.

التعرض للأشعة فوق البنفسجية تعرض الإنسان لخطر الإصابة بسرطان الجلد، حيث ان تلك الأشعة تسبب تحطم في DNA خلايا الجلد، مما يتسبب في نمو خلايا الجلد بشكل سريع دون تحكم، فيؤدي لتكوين السرطان.

في بحث جديد عن تأثير نيكوتين أميد nicotinamide، وهو احد صور فيتامين بي3 أو النياسين niacin، للوقاية من سرطان الجلد الميلانوما، خاصة للناس يتعرضون لأشعة السمس بشكل ضار والذين هم اكثر عرضة لهذا المرض. المعروف أن فيتامين بي3 موجود في أغذية متنوعة منها اللبن والبيض والسمك والخضروات الخضراء واللحوم الخالية من الدسم، هذا والمعروف أنه يستخدم في خفض الكوليسترول،وكذلك في علاج مرض البلاجرا والذي ينتج عن نقص النياسين. يعمل فيتامين بي3 علي إصلاح DNA الذي ينتج عن تأثير أشعة UV، كما يقلل أيضاً من تثبيط الخلايا المناعي ويقلل من الإلتهاب واللذان يدفعان لحدوث السرطان، لذلك فهو يقي بشكل جيد من حدوث سرطان الجلد الميلانوما.

قام بهذه الدراسة فريق بحثي رأسه الدكتور جاري هاليداي من جامعة سيدني في أستراليا، ونشرت نتائجها في مجلات Photodermatology. Photoimmunology & Photomedicine في أغسطس 2017.

كانت دراسة اخري عن اهمية فيتامين بي3 لمنع حدوث الإجهاض أو التشوهات الخلقية في الأجنة قد صدرت خلال أغسطس 2017 من سيدني لكن في معهد فيكتور بأستراليا أيضاً قد أوضحت أن تناول الامهات الحوامل النياسين (فيتامين بي3) يعمل علي علاج الطفرات أو منعها من الحدوث، تلك الطفرات التي تحدث في إثنين من الجينات الوراثية عند الامهات كثيرة الإجهاض، مما ينتج عنه نقص في جزيء حيوي يسمي (NAD) nicotinamide adenine dinucleotide، هذا الجزي هام للخلية حيث أنه يسمح بتوليد الطاقة كي تنمو الاعضاء بصورة طبيعية، لذلك فإن تناول الام الحامل لفيتامين بي3 يعالج هذا النقص، هذا ما قالته سالي دانوودي المشرف الرئيسي علي البحث.

3-فول الصويا يساعد في علاج سرطان الثدي:

دراسة جديدة من جامعة أريزونا بمركز السرطان في توكسون Tucson، تفيد بأن مركب بأحد مكونات isoflvone في فول الصويا يسمي «جينيستين genistein» يحمي جين «بركا BRCA1» وهو يعمل علي تثبيط سرطان الثدي، ومن ثم فإن تعطيل عمل هذا الجين من قبل سرطان الثدي يمثل خط دفاع للسرطان ضد عملية إيقاف نمو أو تطور السرطان. مركبisoflvone شبيه بالإستروجين ومشتق من النبات-فول الصويا-

ويقوم هذا المركب بغلق-تعطيل-عملية ميثلة دي إن إيه DNA methylation والتي تحفز السرطان، وفي المقابل ينشط جينيستين genistein عمل جينBRCA1 كي يقوم بوظيفته الطبيعية في تثبيط سرطان الثدي، هذا ويرتبط أيضاً بتقليل إرتداد سرطان الثدي بعد العلاج، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Current Development in Nutrition، في نوفمبر 2017.

4-تناول الطماطم يومياً يحمي من السرطان:

باحثون من قسم علوم وتكنولوجيا الأغذية بكلية الزراعة والغذاء وعلوم البيئة في جامعة ولاية أوهايو، قاموا بإجراء بحث عن دور الطماطم في الحماية من سرطان الجلد، ونشر البحث في مجلة Scientific Reports، في يوليو 2017، في هذه الدراسة خلص الباحثون إلي أن تناول الطماطم يومياً يحمي من أضرار الأشعة فوق البنفسجية التي يتعرض لها الناس من خلال أشعة الشمس، وذلك لما تحتويه الطماطم من كاروتينات، ومركبات الأصباغ التي تعطيها لونها المعروف، هذا إضافة إلي إحتواء الطماطم علي الليكوبين lycopene والذي له فوائد صحية متعددة أهمها أنها تعمل كمضادات أكسدة.

هذا وقد أكدت العديد من الدراسات، عن الدور الهام للكاروتينات carotenes كمنظم جيني في عمله كمضادات سرطانية، حيث إكتشف العلماء أدلة قوية تفيد بأن تناول الفاكهة والخضروات يرتبط بقلة حدوث مرض السرطان، لأن بها مركبات تستخدم للوقاية وللعلاج من السرطان، بالاخص ما تحتويه الطماطم من الليكوبين والكاروتينات الأخري، والتي توقف وتتعارض مع مسارات pathways عديدة في نمو وإنقسام خلايا السرطان. تشمل تلك المسارات التعبير عن بروتينات تقوم بدور وتشارك في العديد من العمليات الخلوية، من أمثلة تلك البروتينات: بروتين كونيكسينز connexins، وبروتين سيكلينز cyclins، وبروتينات كايناز cyclin-dependent kinases، ومثبطاتها، تلك التغييرات في التعبير البروتيني تفترض أن التأثير الأول يشمل حدوث تعديل modulation، في عملية النسخ transcription، عن طريق تنشيط مستقبلات

كما اكدت الأبحاث، أن مضادات الأكسدة في «البيتا كاورتينات» مثل antioxidants β carotene، والليكوبين تثبط وتقلل من التأثير السرطاني للأفلاتوكسن بي1 aflatoxin B1 (AFB1)، علي خلايا الكبد hepatocyte (HepG2)، حيث أن أفلاتوكسينAFB1 هو من السموم الفطرية والذي يفرزه فطر أسبرجيللس فلافس، وعند قيام الباحثون بتنمية خلايا HepG2في تركيزات مختلفة منAFB1 ، وبعد فحص الخلايا علي المستوي الفائق الدقة ultrastrctural ، تبين حدوث تدمير في ميتوكوندريا خلايا الكبدHepG2 ، كما حدث أيضاً تكثيف نووي، وفقدان الرابط بين الخلايا، ومن ثم فقدان الإتصالات بين الخلايا بعضها البعض، وعلي المستوي الجينومي، فقد إرتبط AFB1 مع بعض الجزيئات وتكون مركب AFB1-N7-guanine adducts، والذي تسبب في موت الخلايا المبرمج أو إنتحارها، كما حدث أيضاً تثبيط تكوين بروتين p53، في المقابل، فإن خلايا الكبدHepG2 التي تم تنميتها في تركيزات من الكاروتينات والليكوبين، قد حدث لها شفاء وبقيت حية في ظل وجودAFB1 ، حيث زاد نشاط الميتوكوندريا بتلك الخلايا، من أجل ذلك إستنتج الباحثون أن الكاروتينات والليكوبين، عملت علي حماية الخلايا من التأثير القاتل والسرطاني لسموم الأفلاتوكسن.

5-زيت الزيتون يحمي من سرطان المخ:

قام علماء من جامعة إيدينبرج Edinurg بإختبار تأثير أحد المكونات الأساسية لزيت الزيتون وهو حمض الأوليك oleic acid في إيقاف إنتشار سرطان المخ، حيث أنه يقوم بإيقاف عمل الجينات المسببة للسرطان بخلايا المخ، كان العلماء قد إكتشفوا أن الأحماض الدهنية بزيت الزيتون تعمل علي تشجيع إنتاج جزيئات خلوية وظيفتها منع تكوين البروتينات التي تحفز تكوين السرطان، هذا ومن خلال النتائج، قام فريق البحث بدراسة تأثير حمض الأوليك علي جزيء خلوي يسمي miR-7 والذي ينشط بالمخ ويقوم بتثبيط تكوين الأورام، هذا وقد وجد الباحثون أن حمض الأوليك oleic acid يعمل يقوم بمنع بروتين خلوي يسمي MSI2 من تعطيله أو إيقافه تكوين miR-7 ، أي أن زيت الزيتون يشجع تكوين miR-7 والذي يمنع تكوين الأورام السرطانية، طبق الباحثون تجاربهم علي مستخلصات من خلايا الإنسان وخلايا حية بالمعمل، ونشرت تلك الدراسة في مجلة Journal of Molecular Biology، في يونيو 2017.

6-مركب سبرميدين يقلل من حدوث السرطان:

في دراسة حديثة تم نشر نتائجها بمجلة أبحاث السرطان Cancer Research في إبريل 2017، قام بإجراء تلك الدراسة باحثون من معهد Institute of Bioscience & Technology في تكساس، والتي أعلنوا من خلالها عن طريقة سهلة وبسيطة تساعد في التقليل مخاطر سرطان الكبد، ومن ثم تطيل العمر، وذلك من خلال تناول عيش الغراب mushrooms، ومنتجات فول الصويا، والحبوب الكاملة، والجبن القديم، بالإضافة إلي أغذية أخري غنية بمركب «سبرميدين spermidine» وهو مركب من عديد الامين polyamime، يحتوي علي الأقل مجموعتين من الأمين، وهو موجود بشكل أساسي وتم عزله من الحيوانات المنوية sperms، ولذلك جاءت تسميته سبرميدين، هذا ويوجد مركب سبرميدين أيضاً بصورة طبيعية في العديد من الأغذية منها الجبن القديم، وعيش الغراب، وفول الصويا، والحبوب الكاملة، والذرة. كانت الأبحاث السابقة والمنشورة عن فوائد تناول مركب سبرميدين، قد أوضحت بعض الفوائد الصحية له، مثل أن تناول مركب سبرميدين عن طريق الفم، قد عمل علي تحسين وظائف القلب، ومن ثم أطال عمر فئران التجارب التي تناولته، إلا أن الدراسة الحديثة ربطت بين هذا المركب وخفض ضغط الدم، مما جعل «ليو Liu » وفريق بحثه يفكروا أنه قد توجد علاقة بين هذا المركب والشفاء من مرض السرطان.

ولأن العلماء قد تبين لهم من خلال الأبحاث السابقة أن السرطان يرتبط دائما وبشكل كبير بوجود نقص فيما يسمي بعملية «الكنس الذاتي autophagy» وهي العملية التي تقوم فيها الخلايا العادية بإلتهام مخلفاتها أو ما ينتج بها من حطام، ولولا تلك العملية أي إذا حدث وتعطلت، فإن ذلك يؤدي لتراكم ذلك الحطام مما يساهم في حدوث السرطان بالخلايا. في تلك الدراسة إكتشف الباحثون أن الدور الهام لمركب سبرميدين-فائدته في تحسين الصحة-تختفي أو تقل diminsh في غياب بروتين يسمي MAP1S، هذا البروتين يقوم بتحفيز عملية الكنس الذاتي autophagy، مما جعل فريق البحث يستنتج أن الفعل الوقائي لمركب سبرميدين ضد مرض السرطان، هو ببساطة في أنه يحفز ويشجع عملية الكنس-التنظيف-الذاتي والتي ترتبط ببروتين MAP1S

كما أوضحت النتائج من خلال جرعات سبرميدين التي حصلت عليها فئران التجارب كمكمل غذائي عن طريق الفم، هذا ويأمل الباحثون في إستكمال تلك الدراسة لتشمل الإنسان بحيث يضعوا المعايير الصحية الأمنة والتي من خلالها يستفيد الإنسان من تناول مركب سبرميدين لمقاومة السرطان وتحسين الصحة بالعموم ومقاومة الشيخوخة.

7-الرضاعة الطبيعية تقي من حدوث سرطان الثدي:

في دراسة جديدة قام بها باحثون بمستشفي **Policlinico Abano Terme** في إيطاليا، والتي أوضحت نتائجها أن كل خمسة أشهر تمارس فيها الرضاعة الطبيعية، تقي الأم المرضعة من خطر الإصابة بسرطان الثدي بمعدل 2%، حيث تعمل الرضاعة علي التوقف المؤقت للدورة الشهرية عند المرأة المرضعة، ومن ثم تقلل فترة تعرضها لهرمون الإستروجين، الذي كما سبق واوضحت دراسات سابقة أن هذا الهرمون مرتبط بحدوث سرطان الثدي. هذا وتقلل الرضاعة الطبيعية-من ثدي الأم-من التخلص باستمرار من خلايا الثدي التي حدث بها عطب أو تحطم في DNA بها، حيث أن تراكم تلك الخلايا يسبب السرطان. هذا وقد أوضح العلماء عن فوائد اخري للرضاعة الطبيعية، وهي إرشاد الطفل لحلمة ثدي الأم نظراً لإختلاف الحرارة بينها وبين فم الرضيع، ومن ثم يعمل ذلك الفرق في الحرارة علي توجيه الطفل وتجذبه تلقائياً ناحية ثدي الأم، مما يمثل إحدي أهم صور التواصل، كما أن الرضاعة الطبيعية تعمل علي زيادة مناعة الطفل وتحسن صحته وكذلك وزنه. هذا وكان فريق بحثي من المعهد الأمريكي لأبحاث السرطان AICR، قد قام بفحص ومراجعة 18 دراسة عن الرضاعة الطبيعية، أجمعت 13 من تلك الدراسات التي قام بها باحثون من مختلف المعاهد والمعامل المتخصصة، عن أن كل خمسة أشهر تمارس الأم فيها الرضاعة الطبيعية تقيها من ويبعدها عن خطر إصابتها بسرطان الثدي 2%.

الفصل السادس: علاج السرطان

يومياً تطالعنا المجلات العلمية والمواقع الإلكترونية الطبية علي شبكة المعلومات والمتخصصة عن العديد من الطرق والإستراتيجيات العلاجية الجديدة والتي يمكن تطبيقها في علاج السرطانات المختلفة، وعموماً، فإنه لا توجد طريقة وحيدة لعلاج نوع سرطاني، حيث وطبقاً لرؤية الطبيب المعالج، فإنه قد يتم علاج المريض بعدة أنواع علاجية معاً، وتُعد الجراحة أوالعلاج الكيميائي chemotherapy وكذلك العلاج الإشعاعي radiotherapy من أكثر الطرق المستخدمة حتي الآن في علاج السرطان، ويرجع ذلك حسب حالة السرطان، ومرحلة التي عليها المرض وكذلك نوع السرطان، هذا بالإضافة إلي ظروف المريض وبعض الظروف الاخري، حيث يمكن للطبيب المعالج والمختص أن يحدد نوع العلاج المناسب، عموماً فإن التشخيص المبكر بالتأكيد يحقق نتائج أفضل مع بداية العلاج مبكراً، مما قد ينقذ حياة المريض، هذا ويرتبط التعجيل بالعلاج من بعد عملية التشخيص، بالتقليل من نسب الوفيات، حيث أنطول الفترة ما بين التشخيص وبدء العلاج تزيد الحالة سوءاً ومن ثم تزيد من نسب الوفيات، هذا ما خلصت إليه نتائج قام بها باحثون من Cleveland Clinic إعتمدوا فيها علي معلومات أخذوها من National Cancer Database ، شملت تلك الدراسة 3.7 مليون حالة سرطان، في المراحل المبكرة للأورام السرطانية الصلبة من عام 2004 وحتي 2013، من مرضي سرطان الثدي وسرطان البروستاتا، وسرطان القولون، وسرطان الكلي وسرطان الخلايا غير الصغيرة في الرئة non-small cell lung، وكانت خلاصة تلك الدراسة أنه كلما زادت الفترة بين تشخيص المرض وبدء العلاج زادت الحالة سوءاً وكذلك زادت نسبة الوفيات، حيث ان الوقت لبدء العلاج «time to treatment initiation TTI» قد إزداد حتي وصل إلي أكثر من 6 أسابيع، مما أدي لسوء الحالة، ومن ثم التعجيل بوفاة المريض، لذا فإنه من الضروري التعجيل بالعلاج لزيادة فرصة الشفاء، وتقليل فرصة الوفاة، كانت هذا البحث موضوع نقاش في الملتقي السنوي لـASCO وذلك في الخامس من يونية 2017.

الطرق المختلفة لعلاج السرطان:

أولاً: إستئصال الورم بالجراحة:

الجراحة هي أقدم طريقة في علاج السرطان، وإذا لم ينتشر السرطان، فتُستخدم الجراحة لإستئصال الورم السرطاني، حيث يتم من خلاله إستئصال بعض أو كل الجزء المصاب من الجسم بالسرطان، في حالة سرطان الثدي، مثلاً قد يتم إستئصال جزء منه أو كله، وفي حالة سرطان البروستاتا prostate فقد يتم إستئصال الغدة كلها، أما إذا كان السرطان قد إنتشر، فإنه من المستحيل إستئصال كل الخلايا التي أصابا السرطان بالجسم، وعموماً فإن الأسلوب الجراحي لا يتم استخدامه مع كل أنواع السرطانات، علي سبيل المثال، فإن العلاج الدوائي هو الأنسب في علاج سرطان الدم «اللوكيميا».

في دراسة أجراها باحثون من School of Medicine بجامعة واشنطن 2014، كشفوا فيها عن طريقة جديدة لمتابعة ومشاهدة الخلايا السرطانية من خلال عدسات مصممة خصيصاً وعالية التقنية، أمكنهم من خلالها التمييز بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة أثناء إستئصال الورم السرطاني، بحيث تبدو الخلايا السرطانية بخلفية زرقاء نظراً للصبغة الفلورسينتية التي يحقنها الباحثون في المريض والتي ترتبط فقط بالخلايا السرطانية دون السليمة.

في ذات السياق كشف باحثون من هولندا عن ان استخدام طريقتين معاً هما SPECT/CT وصور بالوميض الفلورنسي fluorescence imaging، تساعد الجراح خلال عملية إستئصال الأورام السرطانية، حيث أنها تسهل له التفريق بين أنسجة الورم السرطاني من الأنسجة الطبيعية في المريض، جاءت تلك الدراسة في مقال بباب العلوم بمجلة The Journal of Nuclear Medicine في 21 إبريل 2017. تركزت الدراسة علي مرض سرطان المستقيم CRC» colorectal cancer»، ذلك السرطان الذي ينتشر سريعاً وبصورة كبيرة، ويعتبر الأكثر شيوعاً بين الرجال، كما يعد هو السرطان الثالث الشائع بين النساء، وحسب جمعية السرطان الأمريكية، فإن أكثر من 50 ألف حالة وفاة يتوقع حدوثها في 2017 من هذا المرض في أمريكا.

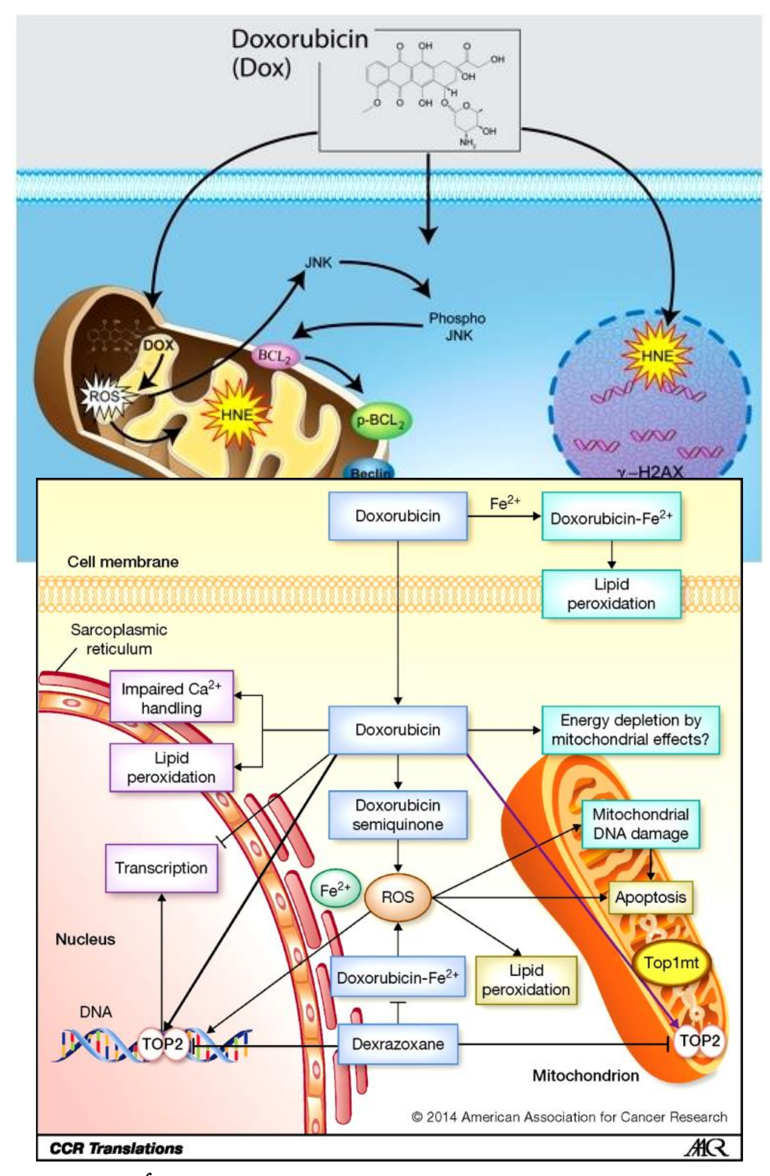
قام الباحثون باستخدام الفئران كنموذج يوضح إنتشار سرطان CRC في صورة pulmonary microstases ، حيث تم استخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال Labetuzumab» والتي تستهدف ومن ثم ترتبط بأنتيجينات في الخلايا السرطانية CEA» carcinoembryonic antigen» وموجودة في 95% من حالات سرطان CRC، تلك الأجسام المضادة مونوكلونال مُعلمة بصبغة فلورسينية ومادة مشعة a near-infrared fluorescent dye and radioactive label «Indium-111» ، وعن طريق استخدام الأشعة والصور الفلوريسينتية، تمكن الباحثون من مشاهدة ومتابعة نمو الورم السرطاني من بداية أسبوعه الأول، هذا إضافة إلي أن تلك الدراسة أوضحت أيضاً أن استخدام مزيج من طريقتي العلاج معاً تعتبر دليل ومرشد جيد للتعرف علي البؤر السرطانية بسهولة والتفريق بينها وبين الأنسجة السليمة.

ثانياً: العلاج الكيماوي Chemotherapy:

لعلاج السرطان عن طريق الأدوية أو المواد الكيميائية التي تقتل الخلايا السرطانية أو حتي تقلل من نموها تعتبر طريقة مناسبة لبعض حالات السرطان، حيث أنها كذلك نعطل عملية الإنقسام الخلوي، وتعمل علي تحطيم الجزيئات الهامة باخلية مثل البروتينات والأحماض النووية، لذا في النهاية تتحطم الخلية السرطانية وتنفجر. تلك المواد تستهدف بالأساس الخلايا التي يكون معدل الإنقسام بها سريع، بينما تترك الخلايا السليمة دون أي تأثير عليها لأن الخلايا العادية سرعان ما تعود لحاتلها الطبيعية بعد زوال المؤثر، بينما الخلايا السرطانية لا يمكنها العودة لحالتها حتي بعد زوال المؤثر. بعض تلك الأدوية يؤخذ عن طريق الوريد، وبعضها في صورة أقراص تؤخذ عن طريق الفم، ولأن الأدوية الكيميائية تسير تقريباً مع الدم إلي كافة أجزاء الجسم، لذا فإن تلك الطريقة تصلح وبصورة جيدة لعلاج أنواع السرطانات التي تنتشر، حيث تنتشر المادة العلاجية بكل أجزاء الجسم، لكن يصاحبها بعض الأعراض الجانبية، منه تساقط الشعر، وغممان، وتعب وإرهاق، وقيء، هذا ويمكن أن يستخدم العلاج الكيميائي متزامناً مع أنواع أخري لعلاج السرطان لزيادة التأكيد علي الشفاء.

دواء جديد لزيادة فعالية والتقليل من سمية العلاج الكيميائي:

باحثون من جامعة تكساس فرع الطب في جلافستون University of Texas Medical Branch at Glaveston إكتشفوا عقار drug يستخدم مع العلاج الكيميائي لعلاج السرطان، حيث يعمل هذا الدواء علي التقليل من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي التي تزيد من مخاطر تدمير القلب، هذا وقد ذكر الباحثون ان هذا العقار يزيد من كفاءة العلاج الكيميائي الذي يستخدم لعلاج العديد من السرطانات، وبالأخص سرطان القولون. العقار الكيميائي الذي يستخدم بصورة كبيرة-واسع الاستخدام-هو doxorubicin (شكل 28& 29)، وهو فعال وشديد التأثير في علاج السرطان، لكن له تأثير سام علي القلب، خاصة عند استخدام جرعات كبيرة منه. في السابق، وجد الباحثون ان التعرض للعوامل المسببة للسرطان، مثل الملوثات التي تحفز عمليات الأكسدةن ومن ثم تدفع الخلايا بالانسجة علي الإنقسام والتحول إلي خلايا سرطانية، وذلك يتم بالتوازي نتيجة مع الإستجابة لإشارات الأكسدة التي تعمل علي وتحفز علي تكوين أوعية دموية جديدة والتي تحتاجها الخلايا السرطانية لإمدادها بالغذاء، لذا فكر العلماء في إيجاد عقار أو مواد مضادة للأكسدة، وخاصة من الطعام والمشروبات المحببة، وكذلك في صورة ملطفات للجلد او فيتامينات. وبعد الدراسة والبحث، إكتشف العلماء ان تعطيل أو غلق block إشارات الأكسدة، وذلك لسد الطريق والحيلولة دون قيامها بعمليات الأكسدة ومنع حدوث السرطان، ويتم ذلك عن طريق إنزيم aldose reductase أو fidarestat» AR. inhibitors»، والتي تعوق تكوين أوعية دموية ومن ثم حرمان خلايا السرطان من الغذاء ومنع إنتشار السرطان metastasis of cancer. العقار الذي إكتشفه الباحثون في هذه الدراسة والذي يستخدم لزيادة كفاءة العلاج الكيميائي والتقليل من سميته هو fidarestat مع العلاج الكيميائي doxorubicin لعلاج سرطانات مختلفة تعطي نتائج جيدة ونسبة شفاء كبيرة بأقل الأعراض الجانبية. جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة Scientific Reports Nature publishing group، وذلك في 12 يونيو 2017.



شكل (29) يوضح تحول عقار doxorubicin إلي مركبات أخري بالخلايا

إستهداف جزيء بخلايا سرطان المخ لزيادة فعالية العلاج الكيماوي:

إكتشف باحثون من كلية الطب في بايلور Baylor College of Medicine جزيء سمي CD44s، يعمل علي مساعدة خلايا سرطان المخ glioblastoma multiforme في البقاء والنمو الإنتشار، حيث أنه يساعد ويعمل علي تنشيط إشارات بخلايا سرطان المخ تسمي EGFR وإشارات اخري تحفز نمو وأنتشار خلايا سرطان المخ، لذلك عمل فريق البحث علي التقليل من كمية هذا الجزيءCD44s ومن ثم يقلل من فعل إشارات وحافزات خلايا سرطان المخ، وذلك بمساعدة عقار يسمي erlotnib، هذا العقار يعمل علي تثبيط تلك الإشارات الهامة في سرطان المخ، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية Proceedings of the National Academy of Science، وذلك في يوليو 2017.

المشاركة والتعاطف الإجتماعي تحسن من كفاءة العلاج الكيماوي:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من المعهد القومي لأبحاث جينوم الإنسان NHGRI بالتعاون مع جامعة أوكسفورد بإنجلترا، ونشرت نتائجها في مجلة Network Science في 7/24 يوليو 2107، تناولت دور العلاقات الإجتماعية والمشاركة بين مرضي السرطان في تحفيز كفاءة العلاج الكيماوي لعلاج السرطان، حيث تبين للباحثون أن المرضي الذين يعالجون من السرطان ومعهم شركاء لهم في العلاج يتفاعلون معاً ويتشاركون الفضفضة عن همومهم، يزيد ذلك من تحملهم للضغوط، ومن ثم فرصة بقائهم أحياء لمدة خمس سنوات أكثر من نظرائهم الذين لا يتشاركون مع احد، بما يعادل 2% زيادة في أعمارهم، وذلك لزيادة كفاءة العلاج الكيماوي، وتحمل الضغوط بصورة جماعية أفضل وتصب في صالح المريض، بدليل أن القلق والخوف وزيادة هورمون الأدرينالين الذي يتعرض له المرضي المنعزلون يؤدي لزيادة سوء الحالة .

كان كريبس Kreps 2003 قد ذكر ان إفادة مرضي السرطان بالمعلومات عن حالة السرطان لديهم غالباً ما تكون مليئة بالإنفعالات وذلك لمصاحبتها بالآلام والمعاناة، وان السرطان يفرض سلسلة من التهديدات التي تتطلب التواصل الصحي الفعال، بدءاً من الوقاية الأولية حتي رعاية المرضي إلي نهاية الحياة، كما أشار كريبس أن التواصل الإجتماعي الصحي الفعال لديه إمكانات عظيمة للمساعدة في تخفيض مخاطر السرطان ومعدل الوفاة، حيث يحسن من نوعية الحياة عبر الخط المتصل باستمرار كرعاية للسرطان.

ثالثاً: العلاج بالإشعاعRadiation:

الأشعة التي تُستخدم في علاج السرطان، مثل الأشعة السينثقية (أشعة إكسX-rays) والتي تنتتجها آلات خاصة، أو أشعة جاما التي تنبعث من مواد مشعة مثل الراديوم، تعمل علي قتل الخلايا السرطانية أو تقلل من نموها من خلال الطاقة العالية التي تحملها تلك الأشعة عن طريق تحطيم الجزيئات التي تتكون منها الخلايا السرطانية ، تلك الأشعة تحطم أيضاً الخلايا السليمة، لكن كافة التكنولوجيات الحديثة في ذلك الإسلوب من العلاج تعمل باستمرار علي تقليل الآثار الجانبية للأشعة، وأيضاً جعلها أكثر دقة في إستهداف- فقط-الخلايا السرطانية، تلك الطريقة من العلاج يمكن استخدامها منفردة، أو تستخدم كعلاج مكمل مع الجراحة، أو العلاج الكيميائي. في بعض الأحيان، وعند استخدام الإشعاع في علاج السرطان، يتم وضع جزء seed كنواة من المادة المُشعة داخل الورم السرطاني، ومنها يبدأ إنتشار الإشعاع في كافة السرطان الموجود.

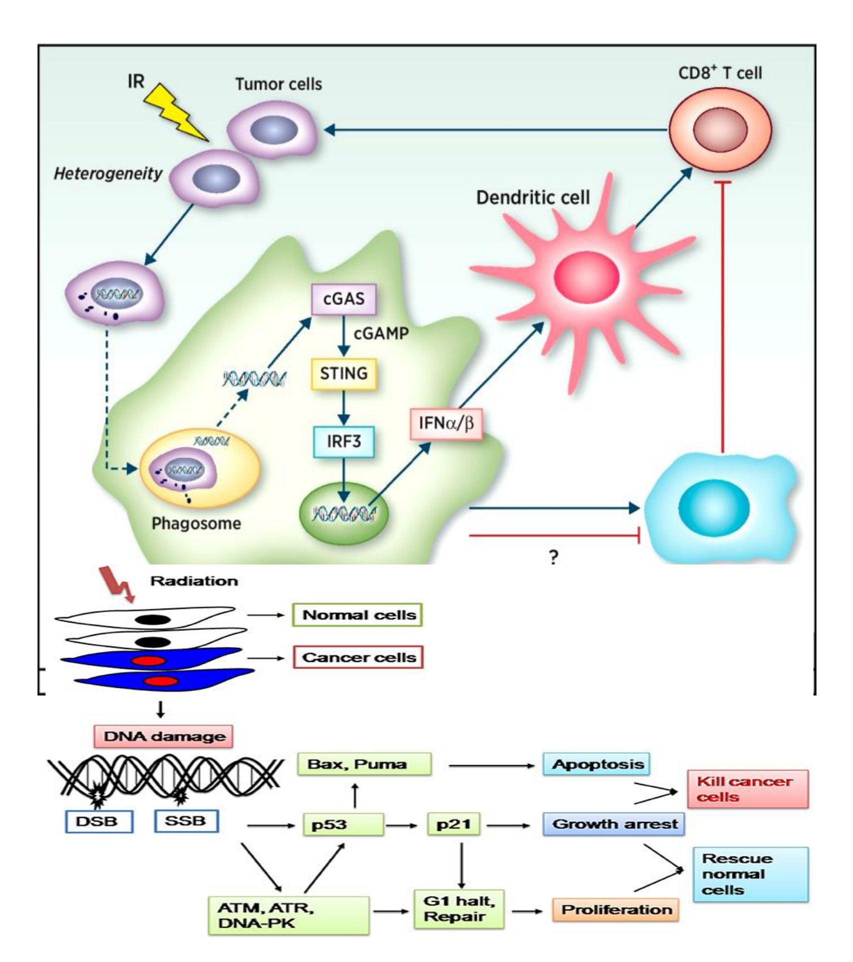
دراسة جديدة عن تحسين نتائج العلاج الإشعاعي:

إكتشف باحثون من كلية الطب والأسنان بجامعة ألبرتا، أنه عند استخدام العلاج الإشعاعي للخلايا الدهنية الموجودة بالثدي، ينتج عنها إستجابة عبارة عن إلتهاب inflammation، والتي تشجع عملية الشفاء في الحالات الطبيعية، لكن في حالة السرطان، فإن الإستجابة الإلتهابية تساعد خلايا السرطان علي البقاء والصمود ضد العوامل القاتلة لها. في تلك الدراسة، قام الباحثون، بتعريض الثدي كاملاً في مرضي سرطان الثدي، والذين إجريت لهم جراحة إزالة الورم السرطاني بالثدي، لجرعات إشعاعية يومياً ولمدة 25 يوماً، وذلك للتأكد من تدمير جميع خلايا السرطان بعد العلاج الإشعاعي، هذا وقد إكتشف الباحثون، أن إنزيم يسمي «أوتوتاكسين autotaxin» يتحرر من النسيج الدهني في الثدي أثناء التشعيع، هذا الإنزيم يقوم بخطوة البداية في إستجابة الخلايا لإلتئام الجرح، وتلك الإستجابة عندما تتوقف، تحمي خلايا سرطانية متبقية، ومن ثم تظل بالثدي، وتعود في النشاط بعد زوال الإشعاع، والإنتكاسة لسرطان الثدي، الأمر الذي جعل الباحثون، يقوموا بتجريب بعض مثبطات إنزيم أوتوتاكسين autotaxin، علي أمل أن يعمل ذلك علي تعطيل أو يضاد الإستجابة لإلتئام الجرح، ومن ثم عدم إعطاء الفرصة لنشاط أو بقاء خلايا سرطانية بعد العلاج الإشعاعي، ومن ثم تحسن من كفاءة العلاج الإشعاعي، كما يتوقع الباحثون أن يتم تطبيق تلك المثبطات علي أنواع سرطان الثدي المختلفة، وأيضاً بعض السرطانات الأخري، مثل سرطان الغدة الدرقية وسرطان المخ «جليوبلاستوما glioblastoma». نشرت نتائج تلك الدراسة في The FASEB Journal، وذلك في يوليو 2017.

تحطيم DNA بعد العلاج الإشعاعي يحول الخلايا المناعية لمهاجمة السرطان:

إكتشف باحثون من مدرسة بيرلمان للطب في جامعة بنسلفانيا، الآلية التي يتم من خلالها إستدعاء خلايا الجهاز المناعي لمهاجمة السرطان، وذلك نتيجة لتحطيم DNA جراء تأثير العلاج الإشعاعي أو الكيماوي، حيث يتم خلال دقائق وبعد العلاج، ان تقوم الخلايا بعملية إصلاح للأجزاء التي تحطمت من DNA وتتعافي وذلك بعد ان تتقدم الخلايا وتدخل في مرحلة الإنقسام الخلوي، ومن ثم يتم متاخراً-خلال أيام-خلال ذلك تنشيط إشارات من شأنها جذب الجهاز المناعي للقيام بدوره في مهاجمة خلايا السرطان التي قاومت التأثير السام للعلاج الكيماوي، أو الإشعاعي. فسر الباحثون سبب تأخر إستجابة الخلايا المناعية، في أن خلايا السرطان بعد تعرضها للإشعاع أو المواد الكيماوية، تخرج من أنويتها مواد نووية إلي السيتوبلازم وتتجمع packaging في تجمعات صغيرة تسمي نويات صغيرة micronuclei، تلك النويات الصغيرة، تميل إلي أنها تنفجر وتتبعثر أجزائها من DNA في السيتوبلازم، تلك الأجزاء النووية تسلك كأنها شيء غريب، مما يستدعي تنشيط بروتينات حماية تعمل مثل كلاب الحراسة watchdogs، ولما كانت تلك البروتينات تنشط للعمل بصورة نموذجية، عندما يدخل الخلايا جسم غريب أو ميكروب، مثل الفيروس، والذي يعمل جينومه DNA علي تنشيط دور بروتينات الحماية للقيام بدورها علي أكمل صورة، حيث تستدعي وتنشط الإستجابة المناعية وتحفزها لمهاجمة النويات الصغيرة التي تملأ الخلايا السرطانية

لذلك خلص الباحثون، إلي أن السعي من أجل تثبيط ومنع الخلايا السرطانية من التقدم أو الدخول والبدء في دورة الإنقسام، من شأنه منع تكوين النويات الصغيرة، الأمر الذي يكون نتيجته، نقص وتراجع في الإستجابات المناعية لخلايا السرطان التي تعرضت للإشعاع. ويأمل الباحثون في زيادة كفاءة العلاج الإشعاعي أو الكيماوي، وذلك بإزدواج مفعول تحطم DNA علي تحفيز الإستجابة المناعية (شكل 30)، مع أستخدام مثبطات الحاجز المناعي، وذلك من اجل الحصول علي نتائج جيدة في إستئصال السرطان، نشرت نتائج تلك الدراسة، في مجلة Nature، يوليو 2017.



شكل (30) يبين تأثير الإشعاع علي الخلايا المناعية في مقاومة السرطان

رابعاً: العلاج بأشعة الليزر:

يتم استخدام أشعة الليزر بطول موجي محدد، حسب نوع السرطان، والتي تقوم ببث حرارة، ومن ثم حرق أجزاء الورم السرطاني، مثلاً يتم استخدام تلك الأشعة حديثاً في علاج سرطان الرئة، حيث تعمل علي حرق وتبخير الورم السرطاني الذي يسد المسارات الهوائية بأنسجة الرئة ومن ثم يتعافي المريض ويتنفس بعد ذلك بسهولة، هذا بالإضافة إلي أن بعض أنواع الليزر يتم استخدامها لتكثيف العلاج الكيميائي في منطقة السرطان فيما يسمي «هيموديناميك hemodynamic»، وذلك ما أثبت نجاحاً في علاج سرطان-أورام-البروستاتا.

خامساً: العلاج الهرموني Hormone therapy:

ترتبط العديد من السرطانات بالزيادة في إفراز بعض الهرمونات-أي إرتفاع مستوي تركيزها بالجسم، وأكثر الأمثلة علي ذلك هو سرطان الثدي وسرطان البروستاتا، ولأن الهرمونات تحفز الخلايا السرطانية علي الإنقسام، لذا يتم علاج السرطان عن طريق الهرمونات بتعطيل إفراز تلك الهرمونات أو تقليل مستواها بالجسم، ومن ثم تتوقف الخلايا السرطانية عن الإنقسام ويقل نمو السرطان وإنتشاره. العلاج الهرموني قد تم تطبيقه بنجاح في حالة سرطان الثدي، عن طريق خفض مستوي هرمون «إستروجين» والعلاج الشائع الاستخدام لذلك هو «تاموكسفين tamoxifen »، أما علاج سرطان البروستاتا فيتركز في خفض مستوي هرمون «التستسترون testosterone » ، هذا وفي بعض الحالات يتم علاج سرطان الدم وسرطان الغدد الليمفاوية هرمونياً بأخذ هرمون «الكورتيزون».

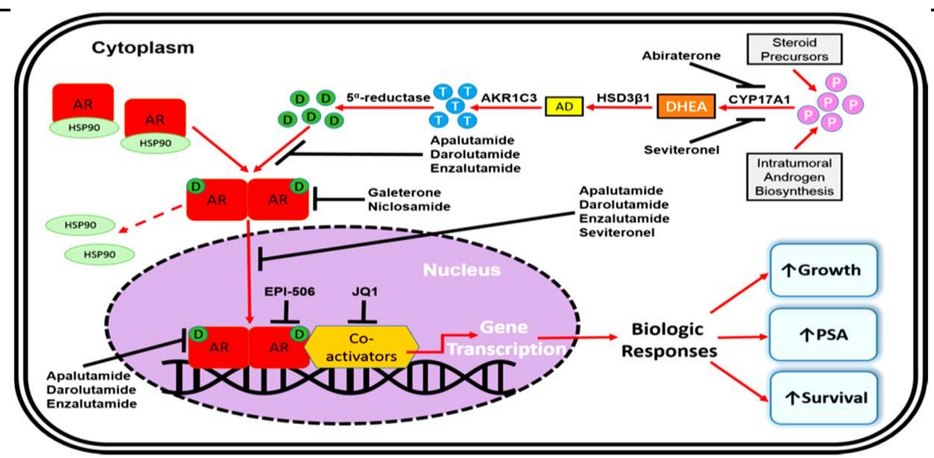
في دراسة حديثة قام بها باحثون من المركز الطبي بجامعة كولومبيا Columbia University Medical Center، إكتشف فيها الباحثون آلية جزيئية جديدة يمكن من خلالها، إعادة برمجة reprogamming الخلايا السرطانية في مرضي البروستاتا، ومن ثم تقلل من إستجابتهم لهرمون الإندروجين، هذا الهرمون الذكري هو الذي يحفز ويشجع حدوث سرطان البروستاتا، من أجل ذلك فإن مرضي هذا النوع من السرطان يتم علاجهم بمواد تعمل علي تثبيط والتقليل من هذا الهرمون anti-androgene medications، لكن وللأسف معظم الحالات المرضية التي تعالج بهذا الأسلوب العلاجي غالباً يفشل فيها العلاج، ليس هذا فحسب، وإنما ينقلب السرطان إلي النوع العنيف aggressive form of prostate cancer (Castarian-resistant prostate CRPC)

في تلك الدراسة، إستطاع فريق البحث تربية سلالة من الفئران تفتقد لجينين مثبطين للسرطان وهما Trp53 & Pten«» هذان الجينان قد حدث فيهما طفرات بنسبة 25% في مرضي سرطان البروستاتا المتقدم، وعند تطبيق نظام العلاج علي الفئران باستخدام مثبطا لهرمون الإندروجين هو abirateron، فإن الفئران لم تستجيب لهذا العلاج، وتقدم فيها وإنتشر السرطان بصورة كبيرة، ذلك -كما يقول الباحثون-هو ما يحدث للمرضي من الرجال بسرطان البروستاتا- اللذين لا يستجيبون للعلاج بمثبطات الأندروجين . إكتشف الباحثون أن في الورم السرطاني للبروستاتا، توجد خلايا طلائية متمركزة في الورم ويوجد علي سطحها العديد من مستقبلات هرمون الأندروجين

وتلك المستقبلات هي سبب زيادة القابلية أو الحساسية susceptibility لمثبطات هرمون الأندروجين، أما في سرطان البروستاتا العنيف، والذي يفشل فيه العلاج بمثبطات الأندروجين، فقد وجد أن به نوع من الخلايا يسمي neuroendocrine-like cells ، تلك الخلايا تفتقر لمستقبلات هرمون الأندروجين، وكانت أقل إستجابة لمثبطات الأندروجين، لذا فكر الباحثون في إعادة برمجة الخلايا الطلائية الغنية بمستقبلات هرمون الأندروجين وتتحول إليcells neuroendocrine-like ، كما إكتشفوا أن جين «SOX11» هو الموجه الحقيقي والأول في عملية إعادة البرمجة، وهو أيضا يعمل بنفس الطريقة في مرضي سرطان البروستاتا في الإنسان. قام الباحثون بتحديد العديد من الجينات التي تقود عملية تنظيم إعادة البرمجة وهي المايسترو في ذلك وتسمي master regulators ، والتي أيضاً تتحكم في جين «SOX11» وجينات أخري تشترك هي أيضاً في إعادة برمجة خلايا سرطان البروستاتا، ومن ثم يسعي العلماء لإيجاد علاجات جديدة تستهدفها. جاءت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cancer Discovery عدد إبريل 2017.

دراسة لتقييم العقاقير المضادة لهرمون الأندروجين:

نظراً لمقاومة سرطان البروستاتا للعقاقير المضادة لهرمون الأندروجين anti-androgene، تلك العقاقير التي تحرم اخلايا الورمية السرطانية في غدة البروستاتا، من هرمون الأندروجين والذي هو بمثابة مادة الطاقة التي تعيش عليها، لذا في دراسة حديثة، قام بها باحثون من قسم بيولوجيا السرطان في كليفلاند Cleaveland Clinic Lerner Research Institute، بهدف تحسين وزيادة كفاءة ونشاط العقاقير المضادة لهرمون أندروجين، خاصة العقاقير الإستيرويدية، ومنها عقار «جليتيرون galeterone » تبين من تلك الدراسة ان هذا العقار، عندما يتم أيضه بالخلية، يتحول إلي جزيء وسيط، هو D4G، والذي يقوم بتعطيل block أو وقف تخليق هرمون الأندروجين، ومن ثم تقل كميته بخلايا السرطان تدريجيا مما يؤدي لموتها، لكن المشكلة-الفخ pitfall- تكمن في أنه من الممكن أن يتحول عقار جليتيرون galeterone، إلي جزيء آخر يحفز نمو السرطان، وكان الباحثون قد وجدوا في دراسة سابقة، أن عقار ستيرويدي آخر، من مضادات هرمون اندروجين، وهو «أبيراتيرون abiraterone »، والذي عندما تمت دراسة عملية أيضه بالخلية بشكل واسع في تلك الدراسة، تبين ان يتحول إلي جزيء وسيط هو D4A، وذلك الجزيء لديه قدرة ونشاط كبيرين في مواجهة ومحاربة السرطان، بأي جزيئات أخري، قد تحفز نمو السرطان، تلك النتائج أوضحت أن المواد الإستيرويدية الفعالة والمضادة للإندروجين، تشترك في أن أيضها ينتج عنه مواد steroidial metabolites، تلك المواد سيتم دراستها بتوسع، للوقوف علي نشاطها ودورها في بقاء السرطان، لذلك فإنه من الممكن-كما يقول فريق البحث، أن يتم إختيار العقاقير الإستيرويدية او غير الإستيرويدية non-steroides، كأفضل علاج لسرطان البروستاتا(شكل 31)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Cell Chemical Biology، في يونيو 2017.



شكل (31) آلية عمل بعض العقارات المضادة للأندروجين

سادساً: العلاج الجيني Gene therapy

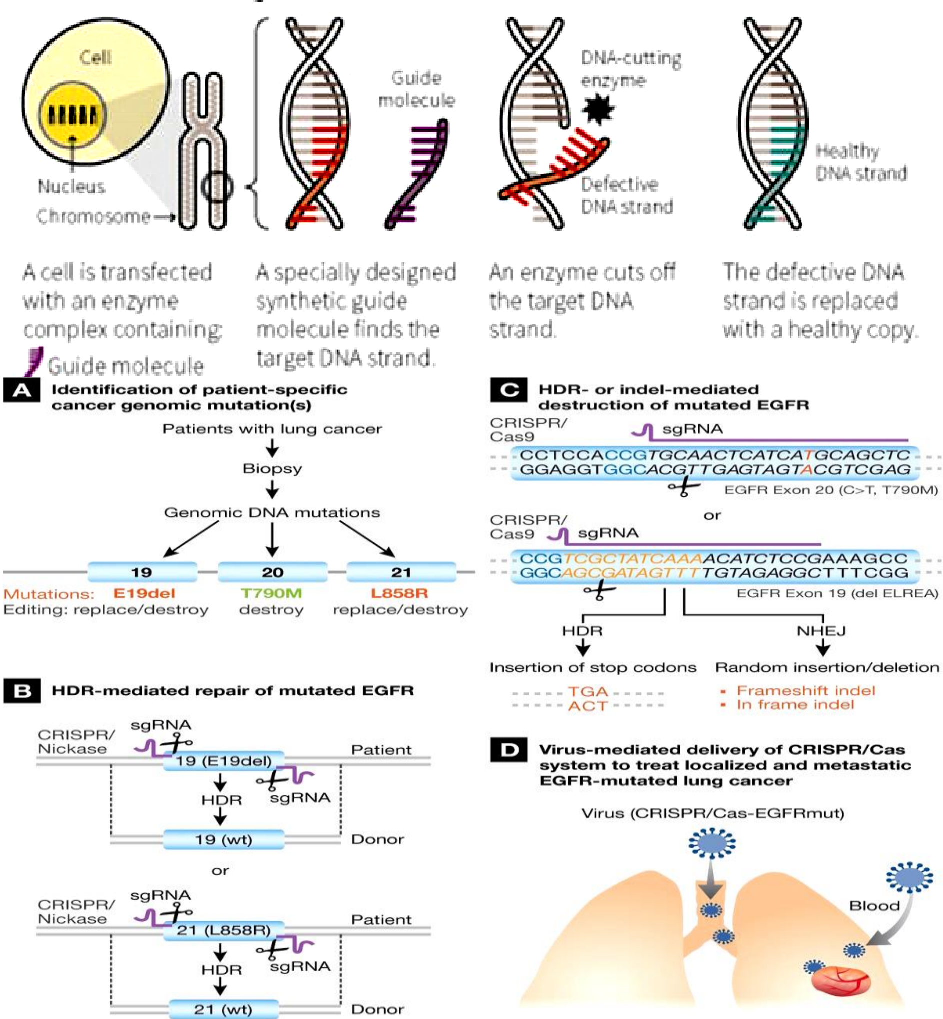
ما يزال هذا النوع من العلاج في بدايته، وإن كان قد تحقق من خلاله بعض النتائج الواعدة، فإن العلماء يعتبرونه أمل كبير في علاج بعض السرطانات. يتم العلاج الجيني عن طريقالتعرف علي الجينات المعطوبة والتي يؤدي تعطيلها إلي حدوث السرطان، ومن ثم تستبدل بجينات أخري سليمة مما يستأصل السرطان من جذوره. علي سبيل المثال يقوم العلماء بتحديد الجين المعطوب والمسئول عن تكوين الإشارات التي تعطي الخلية الأمر بوقف الإنقسام، ذلك الجين يسمي «p53» ثم إستبداله بنسخة أخري له تكون فعالة ومن ثم تقوم بدورها في إعطاء الخلية الإشارات التي ينتج عنها توقف الخلية عن الإنقسام. والآن توجد بالأسواق عدد كبير من تلك الأدوية أو العقاقير قد وافقت عليها منظمة الغذاء والدواء FDA في الثاني عشر من يوليو 2017، تلك تقوم بتعديل وتغيير خلايا المريض جينياً كي تظل تحارب السرطان طيلة حياته، ولذلك تسمي «العلاج الحي living drug» والذي يعمل علي تقوية الجهاز المناعي، أحدث تلك العقاقير، هو عقار لعلاج السرطان الحاد في الخلايا البائية B-cell acute leukemia، والذي يستخدم للأطفال المصابين وكذلك صغار البالغين من سن 3-25 سنة.

السرطان مرض جيني، لذا كان من المثير والجاذب للإنتباه أن يتم علاج السرطان عن طريق التعديل أو الإستبدال أو الإصلاح الجيني، هذا الإتجاه approach في العلاج يتمثل في العديد من التنوع منها:

1-الإستبدال والتعديل الجيني gene replacement:

في هذا النوع من العلاج، يتم وضع النسخ الصحيحة للجينات في الخلايا السرطانية بدلاً من الطافرة، والتي تقوم بوقف تسرطنها، وقد ظهرت حديثاً إستراتيجية للتعديل الجيني gene editing ويتم استخدامها بتوسع الآن ومنذ 2012،،حيث اكتشف العلماء قدرة هذه الإستراتيجية أو التقنية الخارقة فى قص وقطع الجينات بالحمض النووى في أماكن تم تحديدها مسبقاً، وتسمي تلك التقنية أو الطريقة «كريسبر CRISPR» وهي إختصار للمصطلحات « Clustered regularly intraspaced short palindromic repeats» والتي من خلالها يستخدم إنزيمات كمقصات منمنمة دقيقة-صغيرة جداً- تقطع ثم تلصق أو إستبدال، او إصلاح الجينات. يوجد منها الأحدث والأكثر استخداماً وشيوعاً طريقة تسمي «كريسبر-كاس9 CRISPR-Cas9» والتي تعتمد علي استخدام بروتين-إنزيم-كاس9، والذي يهاجم حمض الفيروس النووي، بالإضافة إلي إعتمادها أيضاً علي جزيئين بسيطين من أجل العثور موضعين محددين من الحمض النووي بهدف التدخل لإصلاحه. وقد بدات بعض الجهات المتخصصة باستخدام تقنية «كريسبر-كاس9» في أغراض علاجية، حيث أثبتت تكلفة أقل من الطرق الإخري في التعدي الجيني، هذا إضافة أيضاً إلي سهولة استخدامها. وتطبيقاً لأحد استخدامات هذه التقنية في علاج السرطان، خاصة مرضي سرطان الرئة النقيلي ذي الخلايا غير الصغيرة، والذين فشلت معهم الطرق العلاجية الأخري، مثل العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي، قام علماء صينيون من جامعة سيتشوان في تشنجدو، بالحصول علي الخلايا المناعية التائية T cells عن طريق سحب عينات دم من المرضي، ومن ثم قاموا بتطبيق تقنية كريسبر-كاس9، علي الخلايا التائية، وإستطاعوا دمج دليل جزيئي molecular label قادر علي تحديد التسلسل الجيني-التتابع النيوكليوتيدي-النوعي علي كرموسوم مع إنزيم يمكنه قص هذا الكروموسوم في ذلك المكان من اجل تعطيل جين يقوم بالتشفير لبروتين يسمي PD-1 يعمل في العادة علي تعطيل أو تثبيط قدرة الخلايا علي إطلاق إستجابة مناعية immune response تتصدي لهجوم من الخلايا الأخري، وبذلك تتم مضاعفة الخلايا محررة الجين في المعمل ومن ثم إعادة حقنه في دم المريض ثانية، حيث يأمل هؤلاء العلماء في أن تستهدف الخلايا المحررة جينياً الخلايا الورمية السرطانية وتثبطها ومقاومتها (شكل 32)، وشكل (33).

هذا وقد نشرت مجلة Nature في عددها علي الشبكة الدولية في 7 أغسطس 2017، دراسة جديدة عن تعريف الجينات الضرورية لعلاج السرطان المناعي-خاصة سرطان الجلد الميلانوما، في تلك الدراسة تم استخدام المكتبة الجينومية لاستخدامها في تطبيق إستراتيجية «كريسبر CRISPR-Cas9، حيث بتلك المكتبة حوالي 123 ألف حمض RNAs مفرد الخيط الأرشادي، كما بها بروفيل للجينات الغير موجودة في خلايا السرطان والتي تعوق عمل الخلايا المناعية التائية +CD8.



شكل (33) علاج سرطان الرئة بالتعديل الجيني عن طريق تقنية كريسبر

2-العلاج الجيني المناعي immunotherapy:

خلال هذا النوع من العلاج، يتم مثلاً حقن «خلايا إنترليوكين2-IL» بدلاً من حقن المادة التي تفرزها تلك الخلايا وهي IL-2 كما سبق في العلاج المناعي للسرطان، والخلايا تقوم بتحفيز الجهاز المناعي باستمرار في مكان السرطان، ولا نحتاج لحقن IL-2 باستمرار.

3-العلاج الجيني الإنتحاري suicide gene therapy:

في هذا النوع من العلاج، يتم حث الخلية السرطانية علي الإنتحار، عن طريق وضع الجينات بقليل من الخلايا بمكان وجود السرطان، تلك الجينات تُشفر encode لبعض البروتينات تقوم بتحفيز ودفع لتوصيل الأدوية إلي أماكن أوأعضاء مختلفة بالجسم مهمة كالكبد أو الكلي، ومن ثم يتم إمتصاصها، وتقوم بعد ذلك إنزيمات الجسم بتكسير تلك الأدوية إلي أجزاء فعالة (مركبات ثانوية)، والتي تُمتص بدورها مرة أخري حيث تقوم بدورها في قتل الخلايا السرطانية، ثم تغادر الجسم بعد قيامها بمهمتها.

سابعاً: العلاج المناعي للسرطان Immunotherapy:

يختلف العلاج المناعي عن العلاجات التقليدية الأخري، لأن العلاجات التقليدية تعالج غالبا الطفرات التي تسببت في حدوث السرطان، في الوقت الذي يتطور فيه السرطان ليقاوم تلك العلاجات، في المقابل فإن العلاج المناعي يحفز خلايا الجسم نفسه علي مهاجمة خلايا السرطان، تلك الخلايا التي تقوم بهذا الدور تظل تقوم بدورها في مواجهة السرطان طيلة حياة الإنسان، هذا إضافة إلي أن العلاج المناعي للسرطان يتم بصورة غير تخصصية عن طريق تقوية الجهاز المناعي، أو بصورة تخصصية عن طريق توجيه بعض الخلايا المناعية لمهاجمة وقتل-بصورة متخصصة-الخلايا السرطانية، أو تحفيز الجهاز المناعي لتكوين أجسام مضادة متخصصة للخلايا السرطانية. والعلاج المناعي immunotherapy هو أي معالجة يُستخدم فيها الجهاز المناعي لمواجهة ومحاربة الأمراض والتي منها مرض السرطان، وبخلاف ما يحدث في العلاج الكيميائي والذي يستخدم لقتل خلايا السرطان، فإن العلاج المناعي يقوم بإستحثاث أو تحفيز خلايا الجهاز المناعي لمواجهة وقتل الخلايا السرطانية. أيضاً يمكن القول بأن هذا الإتجاه في العلاج شبيه بالعلاج عن طريق اللقاح، حيث من خلاله يمكن دفع boots الجهاز المناعي للتعرف علي الخلايا السرطانية بذاتها، من ضمن الأدوية المستخدمة لهذا الغرض إنترليوكين-2 (IL-2) interleukin-2، والإنترفيرونات، مثل «ألفا إنترفيرون» التي تعمل علي تحجيم وتقليص الورم السرطاني، تلك العلاجات قد أعطت نجاحات في العلاج بنسب مختلفة.

أنواع العلاج المناعي:

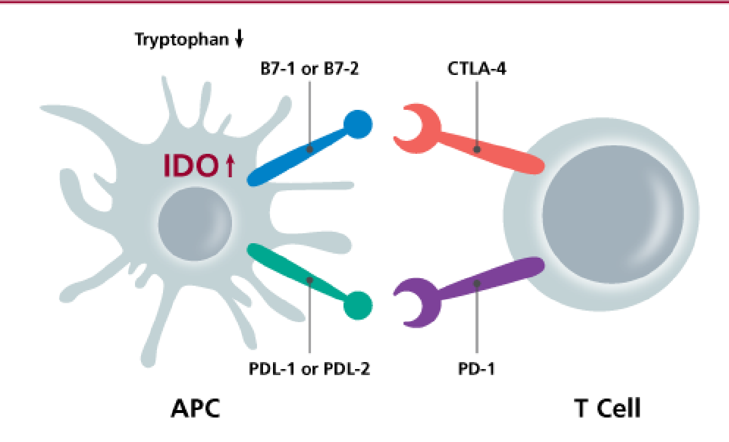
1-مثبطات عمل حاجز المناعة-نقاط التفتيش- Checkpoint inhibitors:

ولأن الخلايا تحمل جزيئات معينة، تلك الجزيئات تقوم بتعطيل أو إيقاف الجهاز المناعي عن مهاجمة الخلايا والأنسجة الطبيعية، من ثم تستخدم الخلايا العادية تلك الجزيئات كحاجز مناعي أو نقاط تفتيش checkpoint، لكن الخلايا السرطانية تتحايل وتخدع الجسم باستخدامها تلك الجزيئات-نقاط التفتيش-كي تهرب من وتتجنب مهاجمة الجهاز المناعي، فلا يتعرف عليها كخلايا مختلفة. تقوم مثبطات الحاجز المناعي بحرمان الخلايا السرطانية من إستغلال أو استخدام تلك الجزيئات، من ثم يتمكن الجهاز المناعي من مهاجمة خلايا السرطان والتخلص منها.

وهذا النوع من العلاج المناعي هو الأكثر شيوعاً واستخداماً في علاج السرطان، حيث خلاله يتم غلق أو تعطيل الآلية التي تستخدمها خلايا السرطان لإيقاف نشاط أو تعطيل عمل خلايا الجهاز المناعي، لذا تتحرر الخلايا التائية القاتلة killer T cells وتلك الخلايا هي جزء هام في قيام الجهاز المناعي بالتعرف علي الخلايا السرطانية ومن ثم قتلها. هذا وقد قامت منظمة اغذاء والدواء FDA «Food and Drug Administration» بالموافقة علي أربعة أنواع من العقاقير التي تعمل كمثبطات حاجز المناعة اونقاط التفتيش checkpoint inhibitors، تلك الأدوية موجودة-وإن كانت غلية الثمن-إلا أنها تباع بالأسواق، وهي تستخدم عن طريق الحقن بالوريد. وقد تم علاج حالات من سرطان الجلد المتقدم، وكذلك سرطان ليمفوما هودكين وسرطان الرئة وسرطان الرقبة والعنق وسرطان المثانة وسرطان الكلي، وذلك بنجاح باستخدام مثل تلك الأدوية مثبطات الحاجز المناعي او نقاط التفتيش checkpint.

أما عن الآثار الجانبية side effects التي تظهر علي المرضي الذين يعالجون بمثبطات نقاط التفتيش، تتمثل في مشاكل أو اعراض شديدة وهي بالضرورة خلل في مناعة المريض الذاتية، حيث يهاجم جهاز المريض المناعي أنسجة المريض السليمة مع الخلايا السرطانية دون تفريق، أيضاً من نتائج هذا النوع من العلاج، حدوث إلتهاب أو تورم inflammation، وكذلك صعوبة في التنفس في حالة سرطان الرئة، وفي سرطان الأمعاء يمكن أن يسبب إسهال، هذا ويمكن أن يسبب إلتهاب وآلام بالمفاصل، أو مرض الروماتويد، وخلل في الغدة النخامية، وفي حالات نادرة يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة-بالخطأ-القلب، وخاصة عندما يحصل المريض علي نوعين من هذا العلاج في وقت واحد. تلك الأعراض الجانبية، تعتبر من الخطورة بمكان، لكن ولحسن الحظ، يمكن التغلب عليها، أو التحكم فيها عن طريق استخدام أدوية أستيرويدية steroid، مثل Prednisone، وكذلك يمكن استخدام مثبطات مناعية، شكل (34)، وجدول (1).

Key Immune Checkpoints



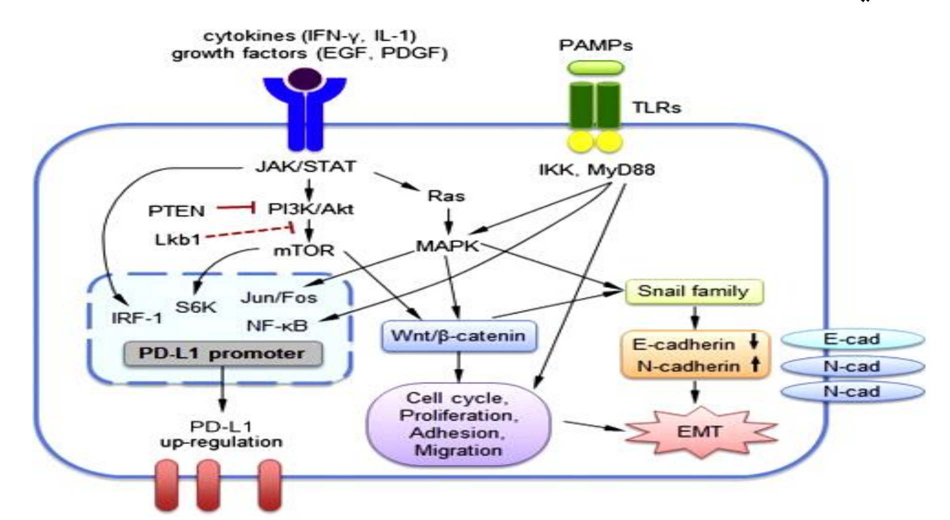
IDO is one of several immune response checkpoints that may be involved in tumor immune escape. Increased IDO expression by antigen presenting cells leads to tryptophan depletion, resulting in antigen-specific T-cell anergy, and regulatory T-cell recruitment.

Therapeutic	Target	Latest clinical stage	Indications (all clinical stages)	Company
nivolumab	PD-1	Phase 3	melanoma, RCC, NSCLC, many others	Bristol-Myers Squibb
pembrolizumab (MK-3475)	PD-1	Phase 3	melanoma, NSCLC, Head & Neck, bladder	Merck
MEDI4736	PD-L1	Phase 3	NSCLC, melanoma, other advanced cancers	AstraZeneca/MedImmune (AZN)
MPDL3280A	PD-L1	Phase 3	NSCLC, RCC, bladder, other advanced cancers	Roche/Genentech
MSB0010718C	PD-L1	Phase 2	Merkel Cell, other advanced cancers	EMD Serono
pidilizumab	PD-1	Phase 1/2	Glioma, Multiple Myeloma	CureTech
MEDI0680	PD-L1	Phase 1	advanced cancers	AZN & Amplimmune

جدول (1) يبين بعض العقاقير المستخدمة في تثبيط الحاجز المناعي PD-1

دراسة جديدة تهدف للعلاج المناعي مع التعديل الجيني:

نشرت مجلة «نيتشر Nature » في عددها 19 يوليو 2017، دراسة، إستخدم فيها الباحثون العلاج المناعي بمثبطات الحاجز المناعي PD-1، مع تطبيق تقنية قص ولصق الجينات لتعديلها وتسمي «كريسبر CRISPR-Cas9» للتعديل الجيني، والتي أثبتت كفاءة في علاج مرضي السرطان. في تلك الدراسة، إختبر الباحثون 2.368 من جينات يتم التعبير عنها في خلايا سرطان الجلد الميلانوما وذلك للتعرف علي الجينات المتعاونة معها في مقاومة أو تثبيط الحاجز المناعيPD-1 ، ومن اجل ذلك إستعاد الباحثون جزيء التملص المناعي immune evasion molecule، وهو PD-L1 و CD47، ومن ثم ثبوت نقص في إشارات إنترفيرون جاما والذي يتسبب في مقاومة العلاج المناعي، مع زيادة حساسية وإستجابة الأورام السرطانية للعلاج المناعي، عن طريق تقنية «كريسبر» يتم حذف جينات تشارك في العديد من المسارات المتنوعة في الخلايا، منها إشارات NF-kB ، وعملية إستحضار الأنتيجين، والإستجابة لمنع طي folding البروتين، إضافة إلي حذف بروتين موجود في خلايا الاورام وهو تيروزين فوسفاتيز tyrosine phosphatase (PTPN2)، والذي يرفع من كفاءة العلاج المناعي عن طريق تحفيز عمل إنترفيرون جاما، وفي زيادة نشاط إستحضار الانتيجين، وتثبيط نمو الخلايا السرطانية، شكل (35).

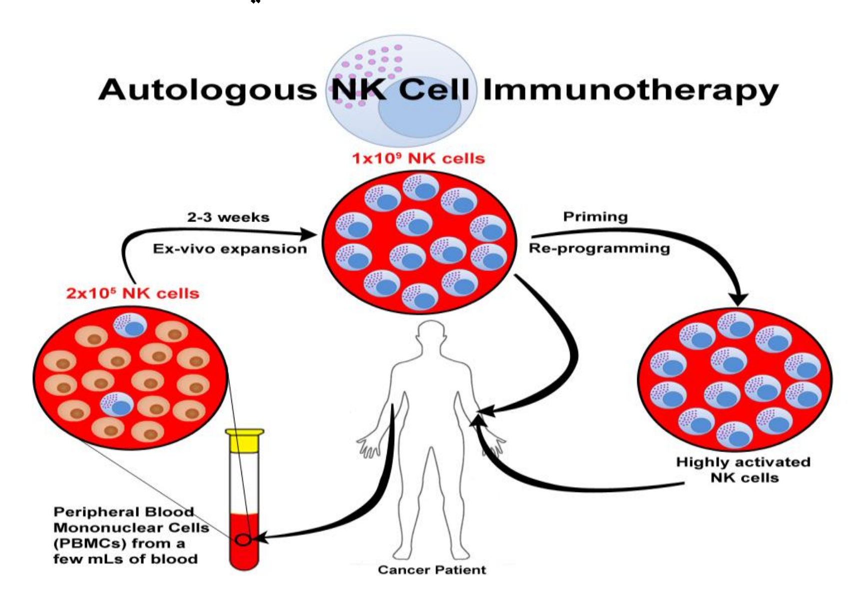


شكل (35) علاج السرطان المناعي بمثبطات الحاجز المناعي وكريسبر

2-النوع الثاني من العلاج المناعي يسمي العلاج الخلوي Cell therapy:

في هذا النوع من العلاج يتم خلاله سحب خلايا مناعية من المريض، ويتم تغيير تلك الخلايـا وإعـادة برمجتهـا وراثيـاً، أي هندسـتها وإمـدادها بالوسـائل التـي تسـاعدها في محاربة وقتل خلايا السرطان، ومن ثم يتم إكثارها وزيادة عددها في المعمـل، ثـم إعـادة حقنها في نفس المريض مرة أخري، وتلك الطريقة تتم لكل مريض بالخصوص، وقد تم في الأغلب استخدام هذا النوع من العلاج في حالات سرطان الـدم (اللوكيميـا والليمفومـا)، إنظر شكل (36).

أما عن الآثار الجانبية side effects التي تظهر علي المرضي الذين يعالجون بـالعلاج الخلوي، فيتمثل في تفاعلات شديدة الوطأة علي المريض، وذلك نتيجة لإستنفارمبالغ فيه overstimulation-تحفيز-للجهاز المناعي، وتلك التفاعلات يمكن التغلب عليها، لكـن في تلك الحالة يمكن للمريض دخول وحدة الرعاية المركزة. ويوجـد طـرق مختلفـة لهندسـة الخلايا المناعية، بعد سحبها من المرضي، ثم إعادة حقنها بعد تعديلها للقيـام بإسـتهداف الخلايا السرطانية، من ضمن تلك الإتجاهات الحديثةن ما يلي:

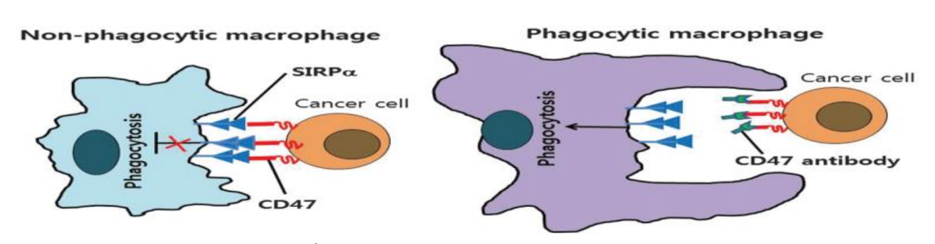


شكل (36) يوضح كيفية سحب خلايا مناعية من المريض لتعديلها ثم إعادة حقنها

(أ)-إعادة هندسة خلايا الماكروفاج لمواجهة خلايا السرطان:

احد أسباب صعوبة إيجاد علاج للسرطان، هو أن خلايا السرطان تتهرب من الجهاز المناعي، وتسلك كما لو ان لصاً يدخل قسم الشرطة مرتدياً زي رجل الشرطة، والمعروف أنه يوجد بالجهاز المناعي عوامل agents، تقوم باستمرار وبصورة ثابتة بتفحص أسطح الخلايا من خلال إشارات كيميائية، تلك الإشارات تخبرها ما إذا كانت تنتمي لها self، أو غريبة foriegn، ومن ثم تقوم بالتخلص منها أو تستدعي خلايا أخري لإستكمال عمل الجهاز المناعي. المشكلة أنه في حالة السرطان، فإن خلاياه تعبر بنفس الإشارات الكيميائية كما لو انها طبيعية بالجسم، لذلك وحتي يتخلص الجسم من الخلايا السرطانية، كان من الضروري أن يميزها ويتعرف عليها الجهاز المناعي في صورتها الغير طبيعية.

باحثون من كلية الهندسة والعلوم التطبيقية ومن كلية الطب والعلوم الفيزيائية بمركز السرطان بجامعة بنسلفانيا، إستطاعوا تطبيق طريقة جديدة لإعادة هندسة خلايا الماكروفاج macrophages، حيث أنها هي المستجيب الأول بالجهاز المناعي والمنوط بها التمييز بين ما هو سليم وطبيعي بخلايا الجسم وما هو سرطاني من خلايا، الأمر الذي أضاف قدرة كبيرة ونجاح في العلاج المناعي للسرطان، خاصة السرطان السائل، مثل سرطانات الدم، مع محاولات ناجحة في السرطانات الصلبة، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Current Biology، في يوليو 2017. في تلك الدراسة، إكتشف فريق البحث وجود بروتين في خلايا جسم الإنسان يسمي CD47، هذا البروتين يقوم بدور «واسم marker» للذات marker of self، وذلك لأنه يتفاعل مع بروتين آخر موجود علي سطح خلايا الماكروفاج يسمي SIRPA، وعندما يتلامسان علي أي خلية أخري، فإن بروتينCD47 يعمل كحارس شخصي selfguard ويمنع الماكروفاج من أن يلتهم الخلية الأخري، حتي لو كانت سرطانية، لذلك قام الباحثون في تلك الدراسة بحقن أجسام مضادة متخصصة تقوم بغلق block-تعطيل عمل-بروتينCD47 حتي لا يتفاعل مع بروتينSIRPA علي سطح الماكروفاج، وذلك من خلال سحب خلايا ماكروفاج طازجة وصغيرة في العمر من إنسان متطوع، وإعادة هندستها ومن ثم عمل بشكل مباشر غلق -تعطيل عمل-بروتينSIRPA بخلايا الماكروفاج تلك، والتي عملت علي تنشيط الماكروفاجات التي سوف يتم حقنها بالأورام السرطانية، وبعد الحقن مرتين، حدث تقلص وتراجع في 80% من حجم الورم السرطاني، هذا إضافة إلي زيادة جرعات الحقن سوف تساعد علي تراجع السرطان، من أجل تلك النتائج المشجعة، يحاول الباحثون من خلال التجارب الحصول علي أعلي نتيجة في علاج السرطان، في الوقت نفسه الإقلال من الآثار الجانبية قدر المستطاع علي المريض من أنيميا أو إلتهام الماكروفاج لخلايا الجسم السليمة، شكل (37).

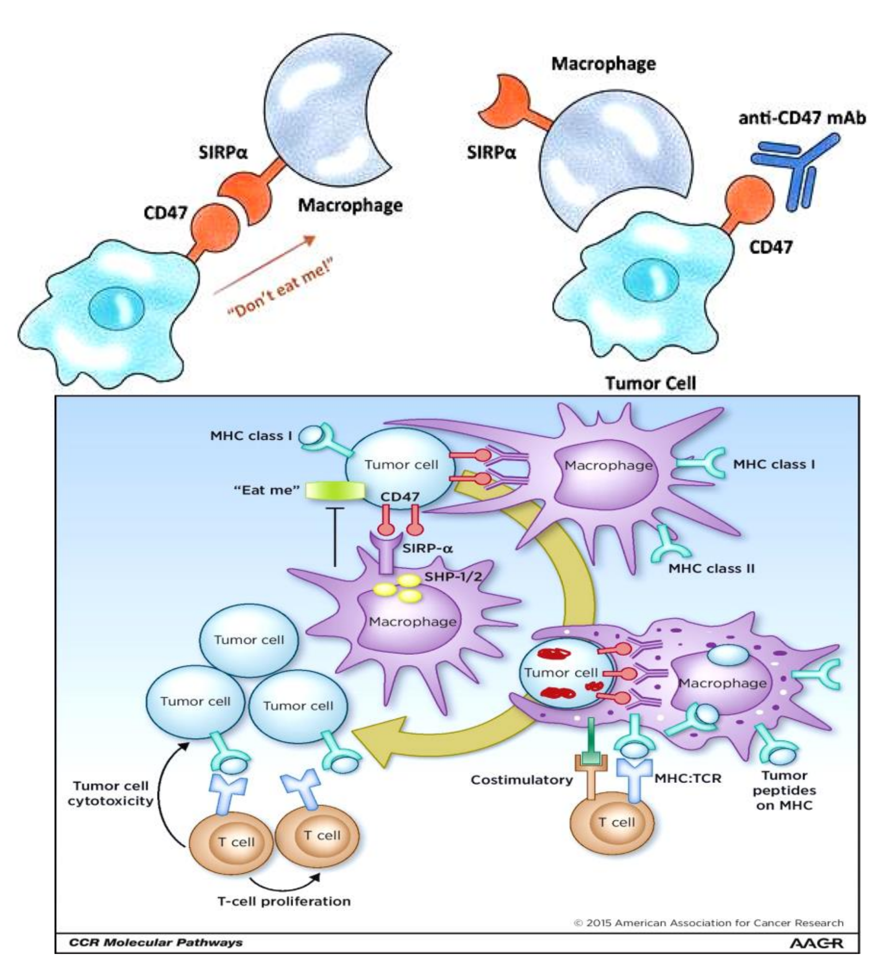


شكل (37) استخدام الماكروفاج المعدلة وراثياً في علاج السرطان

(ب)-جزيئات ذكية تحفز الماكروفاج لقتل خلايا السرطان:

في دراسة جديدة قام بها باحثون من جامعة كاليفورنيا-سانديبجو، ونشرت نتائجها في مجلة Nature Communications في 28 سبتمبر 2017، في تلك الدراسة نجح فريق البحث في هندسة جزيئات بروتينية ذكية تسمي integrated sensing and activating proteins (iSNAPS)، تقوم تلك الجزيئات الذكية بإعادة برمجة خلايا كرات الدم البيضاء «الماكروفاج» بحيث يجعلها تهمل إشارات الدفاع الذاتية والتي تستخدمها وتستغلها خلايا السرطان لصالحها من أجل بقائها واستمرار نموها في الجسم، ومن شأن ذلك التعديل أن يؤدي إلي طريقة جديدة تعيد برمجة خلايا الجهاز المناعي وتجعلها بعد ذلك قادرة علي مهاجمة وقتل خلايا السرطان، وكذلك الأمراض الميكروبية الأخري. قام الباحثون بتصميم جزيئاتiSNAPS كي تستطيع أن تحدد وتتعرف علي الإشارات الجزيئية الدقيقة في الخلايا الحية، والتي تجعل الخلايا بعد ذلك تستجيب لمقاومة المرض، أو تقوم بوظائف مفيدة أخري للخلية.

في تلك الدراسة، إستطاع الباحثون دمج وإدخال جزيئاتiSNAPS مع الماكروفاج، جيث عملت جزيئاتiSNAPS علي تحفيز الماكروفاج وأيضاً زيادة قدرتها علي إلتهام وتحطيم خلايا السرطان، وذلك من خلال مفهوم وحقيقة أن الماكروفاج يوجد علي سطحها مستقبلات بروتينية تسمي Fcوالتي ترسل رسالة مفادها «إلتهمني eat me »، تلك الإشارة تدفع الماكروفاج علي إلتهام وقتل أي ميكروب غازي، ولأن خلايا السرطان آلية لحماية نفسها من الإلتهام بالماكروفاج فهي تحتوي علي سطحها بروتينات تسمي CD47 والتي تتفاعل مع البروتينات الموجودة علي الماكروفاج وتسمي SIRP-alpha كي ترسل رسالة معاكسة للرسالة السابقة تقول «لا تلتهمني don not eat me» ولذا فإن بروتيناتiSNAPS تعمل علي إعادة برمجة الماكروفاج لعكس الرسالة أو التشويش عليها، ومن ثم منع التفاهم بينSIRP-alpha وCD47 علي خلايا السرطان، حيث تمتلك جزيئاتiSNAPS علي جزء نشط يتحول في الحال فيعطي إشارات ضوئية خضراء وصفراء تمكن الباحثون من تتبع ومشاهدة النشاط الجزيئي باستخدام الميكروسكوب، هذا الجزء النشط في جزيئاتiSNAPS تعمل أيضاً عندما تنشط فتعمل علي تحرر إنزيم يقوم ببدأ سلسلة من الأحداث والتي تتمكن من خلالها الماكروفاج علي إلتهام خلايا السرطان.



شكل (38) يبين عمل تعديل في خلايا الماكروفاج لتلتهم خلايا السرطان

(ج)-الخلايا التائية المعدلة لعلاج سرطان الدم:

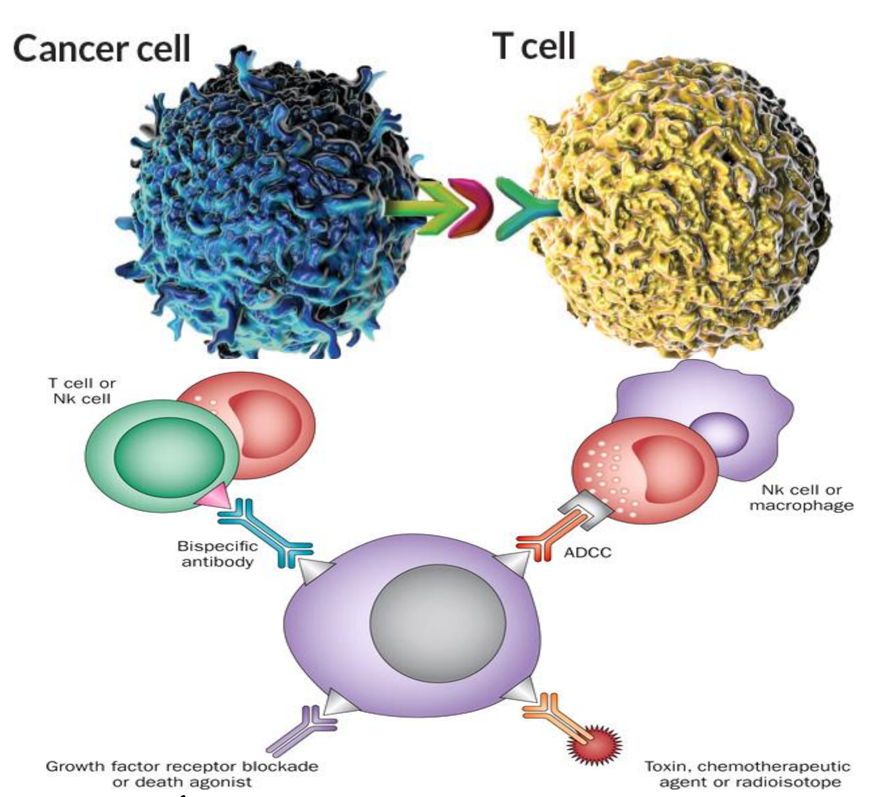
أول عقار لعلاج سرطان الدم الليوكيميا بالعلاج الجيني gene therapy توافق عليه وأجازته منظمة الغذاء والدواء FDA في أغسطس 2017، هو «كيميريا kymriah (tisagenleucel)»، ويمكن استخدامه لعلاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد في الخلايا البائية B cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)، وذلك للأطفال والبالغين حتي عمر 25 عاماً، حيث يتم العلاج بهذه الطريقة، عن طريق سحب الخلايا التائية من دماء المرضي، ثم تزويدها بجين يشفر لبروتينات عبارة عن مستقبلات انتيجينية هجينة كار-تي«كيميري Chimeric antigene receptors (CAR)، وتلك الانتيجينات الإضافية سوف تقوم بتوجيه الخلايا التائية كي تستهدف خلايا الدم السرطانية، وبعد عملية التعديل لخلايا المريض التائية خارج الجسم، يعاد حقنها في المرضي مرة اخري، وبالرغم من الآثار الجانبية الشديدة التي قد تصاحب تلك الطريقة في العلاج، إلا انها تعتبر أمل للكثير في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد «الليوكيميا». أضاف الدكتور ستيفان جروب الذي عالج الطفل الاول بتقنية كار-تي CAR T cells في مستشفي الأطفال في فلادلفيا أن هذه التقنية مثيرة للغاية في علاج سرطان الدم الليمفاوي الحاد، خاصة للأطفال الذين كانوا ليس لديهم أمل في الشفاء من هذا المرض الخبيث.

(د)-علاج جيني مناعي لسرطان الدم:

في حالة فشل العلاجات التقليدية في حالات سرطان الدم «لوكيميا والليمفوما» فإن الحل يكون في استخدام العلاج الجيني، فقد نشرت مجلة Nature Medicine بحث في 20 نوفمبر 2017عن طريقة جديدة لعلاج سرطان الدم، إستخدم فيه باحثون من المعهد القومي للسرطان بأمريكا مزيجاً-كوكتيل-من العقاقير والتي أجيزت هذا العام (2017) من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA، وهما عقار «كيميرا Kymirah» والتي يقوم بتصنيعه شركة نوفارتيس لعلاج سرطان الدم «لوكيميا» والعقار الثاني هو «يسكارتا Yescarta» والمصنوع عن طريق «كيت فارما Kit Pharma» لعلاج سرطان الدم الليمفاوي، وعند استخدامهما من قبل، كان يتطلب إستخلاص ملايين من خلايا المرضي التائية، لإعادة برمجتها-هندستها-من اجل مهاجمة وقتل خلايا السرطان، ثم إعادة حقنها مرة أخري في المرضي لتستهدف جزيء موجود علي خلايا سرطان الدم لوكيميا واللمفوما وهو بروتين CD19 ، ولما كان بعض المرضي لا توجد في خلايا السرطان-سواء لوكيميا أو ليمفوما-جزيءCD19 ، ومن ثم لا ينفع معهم العقاقير السابقة، كما ان بروتينCD19 ليس هو الهدف الوحيد أو نقطة الضعف الوحيدة في الخلايا السرطانية، حيث إكتشف الباحثون في تلك الدراسة وجود بروتين آخر يمكن للخلايا التائية مهاجمته وقتل خلايا السرطان من خلاله وهو بروتين CD22، لذلك فكر الباحثون في تلك الطريقة الجديدة في العلاج باستخدام مزيج من العقاقير السابقة من اجل ضمان إستهداف أكثر من هدف-موضع بروتيني علي خلايا السرطان-سواءCD19 أوCD22 بعد إعادة هندسة الخلايا التائية كي تقوم بتلك المهمة، ومن خلال الإختبارات علي المرضي، تبين للباحثين أن استخدام جرعات كبيرة من الخلايا التائية والتي تم إعادة برمجتها جينياً كي تستجيب وتستهدف أكثر من موقع علي خلايا السرطان باستخدام العقارين (كيميرا و يسكاريا)، فإن نسبة الشفاء تصل إلي 75%، والتي تستغرق فترة العلاج بها في المتسط ستة أشهر، بما يعكس كفاءة تلك الطريقة الجديدة في العلاج.

3-العـلاج المنـاعي عـن طريـق الأجسـام المضـادة ثنائيـة التخصـص Bi-specific antibodies:

هذا النوع من العلاج يعتبر هو البديل للعلاج الخلوي، وفيه لا يحتاج أخذ خلايا خاصـة بـالمريض أي لا يـتم فيـه مـا يسـمي individualizing treatment، لأن هـذه الأجسـام المضادة، ما هي إلا بروتينات تربط الخلايا السرطانية بالخلايا التائية (شـكل 39، 40)، وتلـك خطوة تقربهم معاً، بحيـث تسـهل وتسـمح للخلايـا التائيـة بسـهولة مهاجمـة وقتـل خلايـا السرطان، من أمثلة تلك العقاقير هو Blincyto، وقد أجازته منظمة الغذاء والـدواء للعـلاج أحد أنواع سرطانات الدم النادرة لوكيميا.



شكل (40) يوضح إرتباط الخلايا التائية بالخلايا السرطانية مع الأجسام المضادة

4-العلاج المناعي عن طريق اللقاحات وتحفيز الجهاز المناعي:

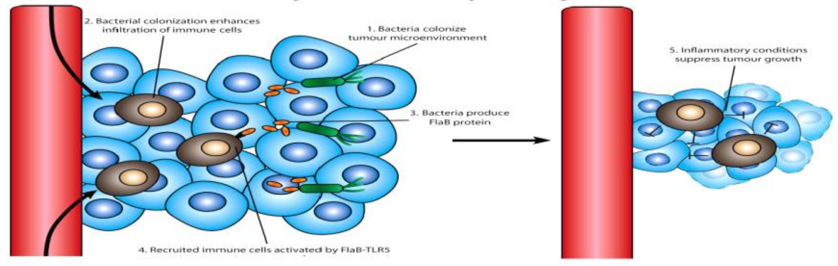
اللقاحات vaccines تعتبر نوع آخر من العلاج المناعي، وهي كذلك الأقل نجاحاً من باقي العلاجات الأخري ، وبخلاف لقاحات الأطفال التي تهدف إلي الوقاية من الامراض، مثل مرض الحصبة ومرض النكاف، فإن لقاحات السرطان تهدف لعلاج المرض بمجرد تناول الشخص له. فكرة العلاج باللقاح هي حث prompt الجهاز المناعي علي محاربة وقتل خلايا السرطان، وذلك عن طريق إستدعاء الخلايا المناعية ومن ثم تنبيهها وتنشيطها عن طريق استخدام بعض من أجزاء السرطان. أحد هذه اللقاحات ويتخدم في العلاج، والذي أجيز من قبل منظمة الغذاء والدواء، ويخص مرض السرطان ويستخدم في الولايات المتحدة الأمريكية هو Provenge ويستخدم لعلاج سرطان البروستاتا، لقاح آخر هو BCG، والذي يستخدم في الأساس للوقاية من مرض السل tuberculosis، وقد تم استخدامه في علاج سرطان المثانة، وبمجرد إضعاف بكتريا السل TB، فإن اللقاح BCG يتحث provoke جهاز المناعة العام بالجسم ومن ثم تنشط الخلايا المناعية وتقوم بدورها في مقاومة وقتل اخلايا السرطانية.

الآثار الجانبية للعلاج المناعي:

قد تصاحب العلاج المناعي للسرطان بعض الآثار الجانبية، منها: آلام المفاصل، وتعب، وكحة، وفقدان الشهية، وإسهال، وحكة، وطفح جلدي، وغثيان.

بروتين من بكتريا يحفز الجهاز المناعي ضد السرطان:

في بحث تم نشره بمجلة Science Translational Medicine في فبراير 2006، قام خلاله علماء من كوريا الجنوبية في Chonnam National University in Gwang، حيث وجدوا إستجابة مناعية قوية يمنحها بروتين أسواط بكتريا فيبريو Vibrio vulnificus، مما جعلهم يستعينون ببروتين مشابه موجود في بكتريا معدلة جينياً هي سالمونيلا Salmonella typhimurium، وهي بكتريا تلوث الطعام وتفرز سموم به، وتم تعديلها جينياً وأصبحت سلالة غير ممرضة للإنسان، والتي تفرز بروتين يسمي FlaB، يعمل هذا البروتين علي تحفيز TLR5 بالجهاز المناعي وإستهداف خلايا الورم السرطانية وقتلها، ومن ثم منع إنتشارها، شكل (41).



شكل (41) تحفيز العلاج المناعي للسرطان عن طريق بروتين من البكتريا

آلية عمل العلاج المناعي:

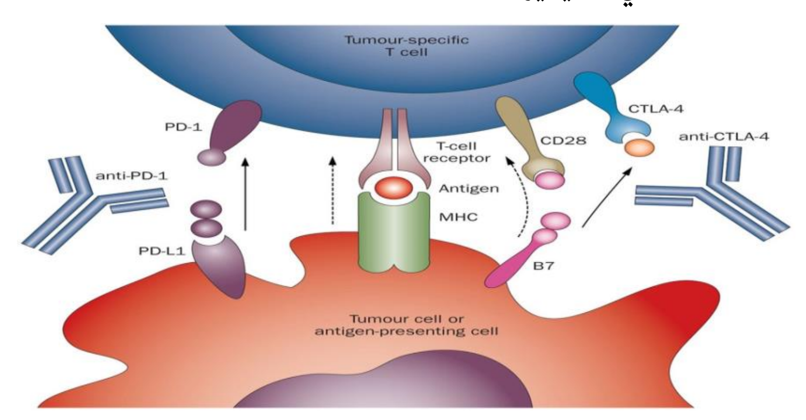
تقوم الخلايا التائية T cells بالجهاز المناعي بالتعرف علي الخلايا التي تمثل تهديداً للجسم من اجل مهاجمتها والتخلص منها، والخلايا التي تمثل تهديداً، مثل الخلايا المصابة ميكروبياً بالجسم، و الخلايا السرطانية. ولما كان اغلب خلايا الجسم مزودة بأجزاء بروتينية علي سطحها، تلك الاجزاء عبارة عن ببتيدات تعرف بالأنتيجينات، كل ببتيدة مرتبطة في معقد مع مستقبل خاص، يسمي معقد نسيج التوافق الاعظم Majorhistocompatability complex (MHC) ، في الإنسان يسمي HLA class1، تقوم الخلايا التائية السامة cytotoxic T cells بدور الشرطي، الذي يبحث عن الخلايا المصابة أو الخلايا السرطانية بالجسم، وإذا تعرفت مستقبلات الخلايا التائية TCR علي أي من تلك الخلايا سواء المصابة او السرطانية، فغالباً ما تطلق العنان للهجوم عليها، وتخليص الجسم منها في النهاية. تعتبر مستقبلات الخلايا التائية TCRs فائقة التغيير، حيث ان بها مناطق إرتباط مختلفة قليلاً، ومن ثم تجعل الجهاز المناعي قادر علي التعرف علي ملايين الأنتيجينات التي ترتبط معMHC وTCR وهما المفتاح الرئيسي- الذي يحدد إستجابة الجسم المناعية للأنتيجينات الغير طبيعية بالجسم. تعمل الخلايا السرطانية علي خداع الجهاز المناعي والتهرب من ملاحقته، عن طريق تعطيل بروتينات بالخلايا التائية وتسمي نقاط التفتيش PD-1 وهي آلية التعرف التي تمتلكها الخلايا التائية، حيث توجد بروتينات بالخلايا السرطانية تسمي PD-L1 هي سلاح الخلايا التائية في ذلك، لذلك قام العلماء بإكتشاف علاجات تقوم بتعطيل بروتينات نقاط التفتيشPD-L1 بالخلايا التائية.

هذا النوع من العلاج ما زال في بدايته، وعموماً فإنه قد ساعد في علاج20-40% من المرضي وذلك باستخدام مثبطات نقاط التفتيش checkpoint inhibitors، وقد تزيد نسب الشفاء في بعض الحلات خاصة في سرطان الجلد melanoma للحالات المتأخرة وقد أتاح لهم هذا النوع من العلاج زيادة في نسب الشفاء remission، ومن ثم فرصة البقاء سنوات علي قيد الحياة. في بعض الحالات وعند استخدام نوعين من العلاج معاً في نفس الوقت من مثبطات نقاط التفتيش، فإن النتيجة هي زيادة في كفاءة هذا العلاج الثنائي ضد السرطان، وفي بعض الحالات، كان العلاج فيها غير فعال بالمرة، أو قد حدث وساعد في بعض الشفاء لوقت قصير بصورة مؤقتة. أما في حالة العلاج الخلوي، فقد يحدث شفاء تام complete remissions، في 25-90% في مرضي سرطان الدم ليمفوما أو الليوكيميا، معتمداً علي نوع السرطان، في حالات أخري، فإن الشفاء يظل سنوات، لكن في بعض الحالات قد يحدث للمرضي إنتكاسات relapses.

في بحث جديد، تم خلاله علاج السرطان مناعياً بمهاجمة الخلايا السرطانية، عن طريق جزيئات عبارة عن إشارات signaling molecules وهي عبارة عن «إنترفيرون جاما» والتي تنتجها الخلايا التائية، تقوم تلك الجزيئات بدور المفتاح key role في تقليص أو تحجيم وكذلك منع الأوعية الدموية من النمو والإنتشار بتحفيز الخلايا التائية T cell علي القيام بذلك، مما يعطي الكثير من المصابون بالسرطان أمل كبير في شفائهم، ذلك الإسلوب في العلاج قد أثبت نجاحه في سرطان الدم، لكن تظل المشكلة التي تواجه العلماء في حالة السرطان الصلب، قام بإجراء تلك الدراسة علماء ألمان من «MDC»و «BIH» ومؤسسة أينشتين، ونشرت نتائجها في مجلة «Nature» إبريل 2017.

في نفس الموضوع إستطاع العالم «لين Lin وفريق العمل البحثي معه من جامعة شيكاغو في إلينوي، استخدام جزيئات النانو nanoparticles بطريقة مبتكرة لإيقاظ awaken الخلايا المناعية في الجسم لمواجهة وقتل الخلايا السرطانية. نتائج هذا البحث نشرت في مجلة «جمعية الكيمياء الأمريكية American Chemical Society» في يناير 2017، حيث إستخدموا طريقة جديدة للحصول علي جزيئات نانو، غير سامة بحجم 20-40 نانوميتر (النانوميتر يساوي واحد علي بليون من المتر)، وذلك المدي في حجم جزيئات النانو يمكنها من الهروب بحيث لا تلتهمها خلايا الماكروفاج، هذا ويضاف لها مادة بولي إيثيلين جليكول PEG كي تعمل علي تغطية جزيئات النانو لتحميها وتساعدها في البقاء في الدم حتي تقوم بمهمتها في الوصول إلي الخلايا التي تستهدفها، ويتم حقنها مع الأجسام المضادة التي تعمل كنقطة تفتيش checkpoint antibobies، وفي الداخل فإن جزيئات النانو تتحد مع جزيئات أخري لديها قوة إمتصاص للضوء تحت الحمراء infrared light، والتي عند إمتصاصها للضوء تجعل جزيئات النانو وما تحيطه من الأجسام المضادة إلي قوة شديدة القتل للخلايا السرطانية، عن طريق تكوينها لأكسجين شديد التفاعل singlet oxygen والذي ينتشر محطماً الجزيئات الحيوية. نجح الفريق البحثي باستخدام تلك الإستراتيجية في العلاج في تدمير ليس فقط الورم السرطاني الأولي في الثدي primary breast cancer لفئران التجارب، وإنما أيضاً قضي ودمر السرطان المنتشر metastasis في الرئة.

كان «جيمس أليسون» أستاذ المناعة، بقسم المناعة بجامعة تكساس قد حصل علي أكبر جائزة أمريكية American Nobels، حينما حقق إنجاز كبير في مجال العلاج المناعي للسرطان، مما يعد تقدم في علاج مرضي السرطان. ركز أليسون علي بروتين موجود في الخلايا التائية T-cells يسمي CTLA-4، يقوم هذا البروتين بكبح نشاط الخلايا التائية في الجهاز المناعي (شكل 42)، فكر أليسون في أنه بالإمكان إطلاق العنان لتلك الخلايا التائية في محاربة السرطان وذلك عن طريق تعطيل blocking بروتين CTLA-4، هذا النوع الجديد في علاج السرطان، قد نجح في إطالة حياة مرضي سرطان الجلد المنتشر metastatic melanoma عقودا بدلاً من سنة واحدة بالعلاجات التقليدية، تلك الدراسة نشرت بمجلة Scientific American، في 10 يناير 2015 .



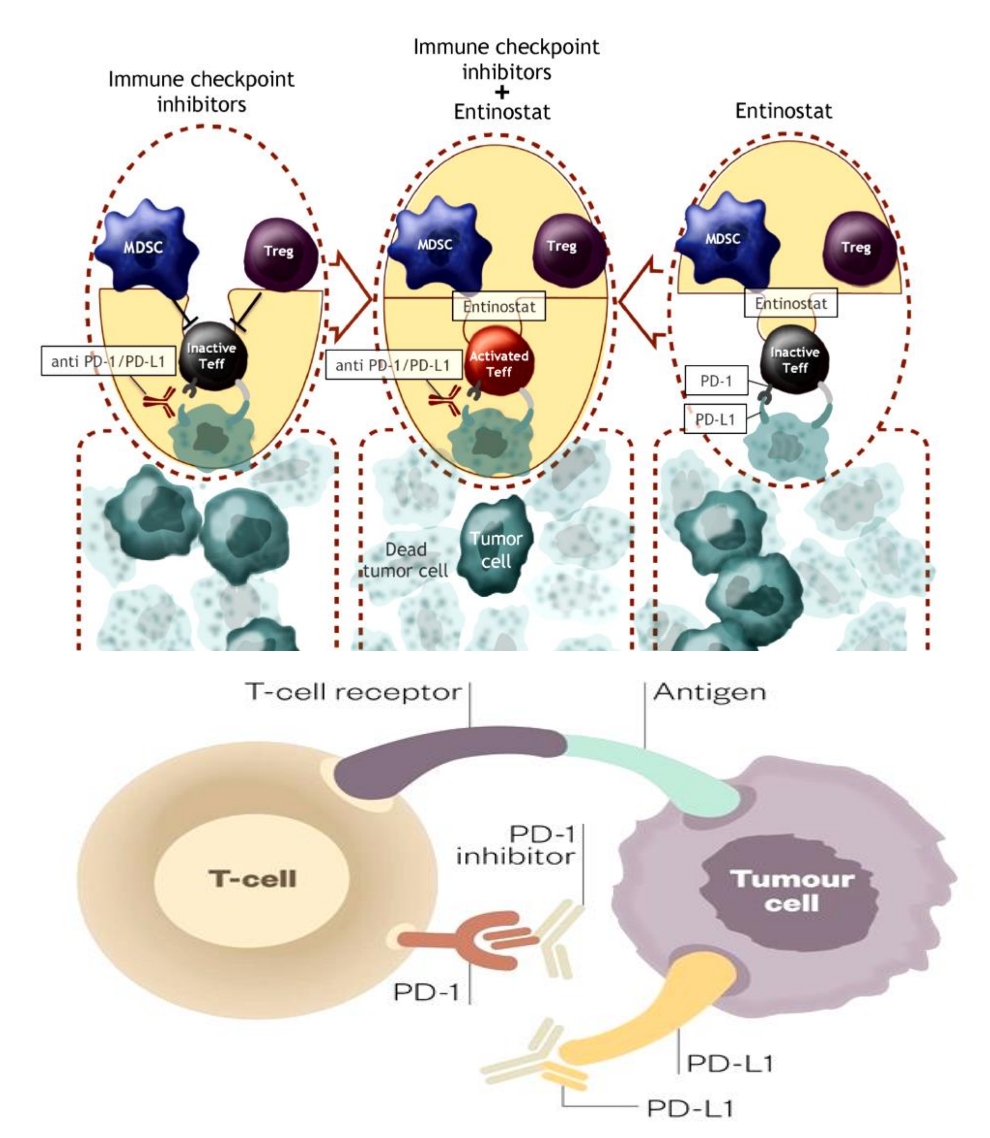
شكل (42) يوضح بروتينات علي سطح الخلايا التائية ودورها في علاج السرطان

الجيل القادم من العقاقير الخاصة بالسرطان تحفز الإستجابات للعلاج المناعي:

هذا الموضوع كان محل نقاش خلال اللقاء السنوي للجمعية الأمريكية لعلم السرطان الإكلينيكي American Society of Clinical Oncology ASCO، وذلك من 2-6 يونيو 2017، بشيكاغو إلينوي، وقد قاموا خلاله بتجميع كافة العقاقير التي تثبط أو تعطل عمل بروتين يسمي IDO، هذا البروتين يعمل علي تجويع الخلايا من خلال تكسير الحمض الأميني الضروري «تريبتوفان tryptophan، ومن ثم يثبط او يخفض الإستجابة المناعية وتحطم عملية الإلتهاب infamation ، بمعني أنه يوقف إستجابة الجسم المناعية الطبيعية ضد السرطان، الأمر الذي ينتج عنه نمو السرطان وإنتشاره، حيث يتكون هذا البروتين IDO في الخلايا السرطانية لحمايتها من الخلايا المناعية بالجسم.

مجموعة-طائفة-من تلك العقاقيرعبارة عن مثبطات بروتين PD-1 (شكل43)، تلك العقاقير لها أهمية كبيرة، خاصة للمرضي الذين يقاوم السرطان عندهم العلاجات الأخري المتاحة والتي لا تجدي معهم، لكن هذه العقاقير المثبطة لبروتين PD-1 قد يلزم استخدام أحد العلاجات الأخري معها، وذلك للإستفادة الكاملة من نشاطه الضد سرطاني، من خلال تحطيمه الخلايا الورمية في 47% من المرضي، ومن ثم تقليص وتحجيم الاورام السرطانية.

في بحث آخر، قام به باحثون من معهد ويستار بجامعة إنديانا، مركز ميلفين وبرن سيمون للسرطان، ونشر في مجلة Clinical Cancer Research، في 11 يوليو 2017، أوضحوا فيه دور عقار «إينتنوستات entinostat أو Syndax » في تحفيز الفعل الضد سرطاني لمستقبلات PD-1، من خلال تحفيزها مثبطات خلايا myeloid derived suppressor cells (MDSCs)، حيث يعمل عقارإينتنوستات entinostat علي معادلة neutralize مثبط خلايا ميلويد، ومن ثم تحفيز عمل PD-1 الضد سرطاني، وذلك في نماذج لفئران مصابة بسرطانات الرئة وأخري مصابة بسرطان الكلي. إختبر الباحثون في تلك الدراسة تأثير فعل عقار إينتنوستات ودمجها مع علاجات مناعية خاصة الأجسام المضادة لمستقبلات PD-1، والتي أعطت نتائج جيدة في تحفيزها إستجابة الخلايا التائية المناعية ضد الخلايا السرطانية في الفئران المصابة بسرطان الرئة أو سرطان الكلي، تلك النتائج أكدت علي الدور الكبير لعقارإينتنوستات في التثبيط المناعي لخلاياMDSCs ، كما أوضحت النتائج أيضاً بأدلة قوية علي أن العلاج بعقارإينتنوستات مع أي من العلاجات المناعية لها فعالية كبيرة في علاج السرطانات الصلبة مثل سرطان الرئة وسرطان الكلي.

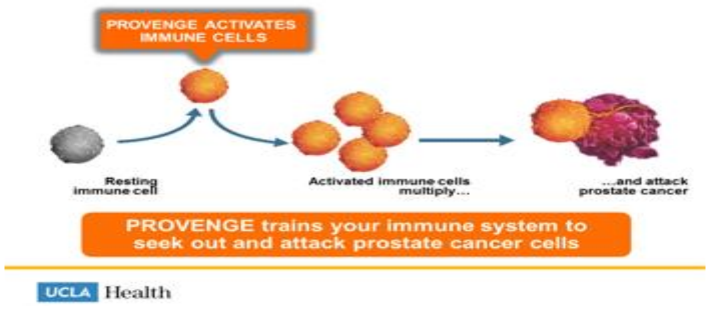


شكل (43) بروتينات PD-1 علي سطح الخلايا السرطانية، ودور المثبطات في العلاج

العلاج المناعي لسرطان البروستاتا:

العقار الوحيد للعلاج المناعي والذي وافقت عليه منظمة الغذاء والدواء FDA، ويستخدم لعلاج سرطان البروستاتا، هو Provenge (sipuleucel-T immunotherapy)، يستخدمه الرجال-خاصة الذين لا يستجيبون للعلاج الكيميائي أو الهرموني-عن طريق الحقن في الوريد كل إسبوعين، حيث يمنع إنتشار السرطان metastatic، وهو في صورة لقاح يتم إعداد الجرعة بصورة شخصية، حيث يتم سحب عينة دم من المريض، وينزع منها كرات الدم البيضاء، وبعد تنقيتها، يتم تدريبها وتحفيزها باستخدام مواد كيميائية، كي تقود الجهاز المناعي لنفس المريض لإستهداف وقتل خلايا سرطان البروستاتا، يتم ذلك عن طريق تعريض خلايا كرات الدم البيضاء لبروتين يسمي حمض البروستاتا الفوسفاتيز Prostatic acid phosphatase (PAP) وهو الذي تتكون منه خلايا سرطان البروستاتا، وتلك الخطوة تعمل علي تحفيز خلايا كرات الدم البيضاء علي التكيف والتدرب والتعلم لقتل الخلايا السرطانية بفعالية كبيرة، ثم بعد ذلك يتم إعادة نقلها لنفس المريض عن طريق الإنتشار بالوريد IV infusion كل إسبوعين لمدة 6 أسابيع، حيث يساعد عقار Provenge الرجل في فرصة بقاءه حياً مدة اطول، مع آثار جانبية قليلة منها غممان، والشعور بالبرودة، والحمي، وذلك عقب أخذ الجرعة بثلاثة أيام.

عقار مناعي آخر وأحدث في صورة لقاح، في المراحل الأخيرة من التجريب ويسمي PROSTVAC، وهو لقاح لا يحتاج أخذ عينة من كرات الدم البيضاء من نفس المريض أي غير مضبوطة tailored لمريض بعينه، وإنما يستخدمه جميع المرضي، شكل (44).



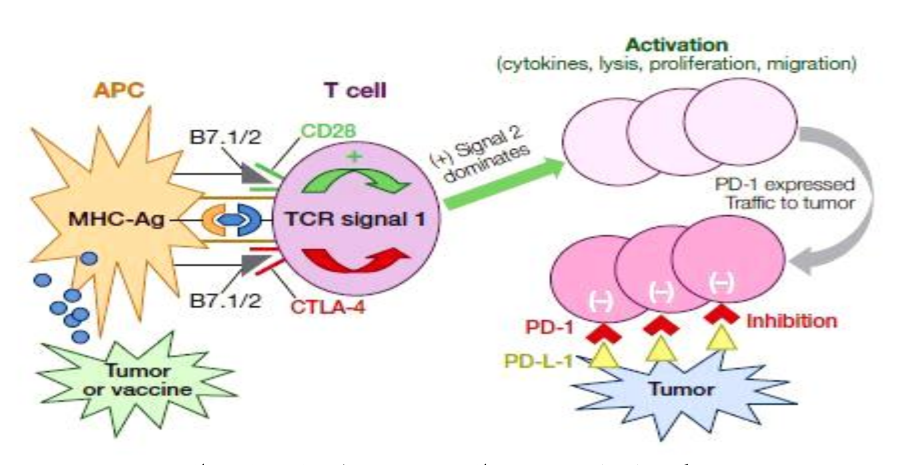
شكل (44) يبين دور عقار provenge في علاج السرطان

5-علاج السرطان عن طريق الأجسام المضادة:

أولاً: استخدام الأجسام المضادة في تعطيل أو وقف عمل block بروتينات هامة للسرطان:

يتم تطبيق تلك الإستراتيجية لعلاج أنواع عديدة من السرطان، أمثلة علي تطبيق تلك الإستراتيجية مايلي:

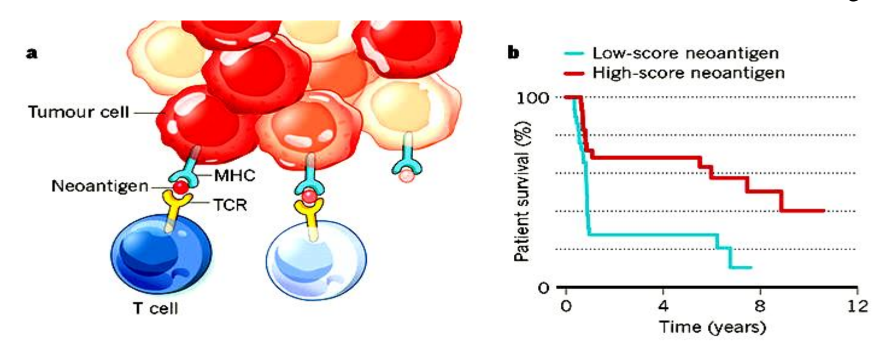
أ-الدراسات الحديثة التي نشرت نتائجها في مجلة Nature علي الشبكة online في 17مايو 2017، والتي طبقت ذلك الأسلوب في العلاج باستخدام الأجسام المضادة، ما قام به باحثون من جامعة ستانفورد بمدرسة الطب بالتعاون مع باحثون من Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine حيث إستخدم الباحثون إستراتيجية غير تقليدية في علاج السرطان، وذلك بإنتاج أجسام مضادة لبروتينات تنتجها الخلايا السرطانية وهو PDL-1، وكذلك اجسام مضادة لبروتينات هي مستقبلات علي سطح الخلايا وهو PD-1، هذا المستقبل البروتيني يقوم بدور هام في حماية الجسم من النشاط الزائد overactive لجهاز المناعة عندما يزيد عن حدوده الطبيعية، حيث أنه في تلك الحالة تقوم الخلايا التائية T cells في الجهاز المناعي تقوم بالخطأ-نظراً لنشاطها الزائد-في تحطيم الخلايا السليمة بدلاً من تحطيم الخلايا المصابة بالسرطان،مما ينتج عن ذلك خلل في الجهاز المناعي وإضطرابات المناعة الذاتية autoimmune disorders، مثل مرض الذئبة الحمراء lupus، يقوم مستقبل PD-1 بدور نقطة التفتيش المناعي immune checkpoint، بحيث في حالة النشاط المناعي الزائد تقوم تلك المستقبلات بإحاطة الخلايا التائية ومنعها من القيام بعملها ومن ثم منعها من تحطيم خلايا الجسم السليمة (شكل 45).



شكل (45) دور مثبطات PD-1 في علاج السرطان

منـذ حـوالي عشرـ سـنوات، إكتشـف البـاحثون أن خلايـا السرـطان يمكنهـا إسـتغلال مستقبلات PD-1 للعمل لحسابه، وتأمين الخلايـا السرطانية مـن مهاجمـة الخلايـا التائيـة، وذلك عن طريق إفراز الخلايا السرطانية لبروتينات تسـمي PDL-1، متخصصـة لمسـتقبلات PD-1، حيث تقوم بتعطيل عملها، مما ينـتج عنـه تثبـيط وعرقلـة عمـل الخلايـا التائيـة في تحطيم الخلايا السرطانية، ولأن دور بروتين PDL-1 هو إعطاء إشارة لخلايا الجهاز المناعي- الخلايا التائية مثلاً-تقول لها «لا تقتلنـي» أي لا تقتـل الخلايـا السرـطانية، لـذا فكـر فريـق البحث في تلك الدراسة في إنتاج أجسام مضادة ترتبط-ومن ثم تعطل عمـل-بـروتين PD-1، وتلغي الإشارة التـي تصـدرها بروتينـات PDL-1، مـما ينـتج عنـه السـماح للخلايـا التائيـة بالقيام بدورها في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية.

هذا بالإضاف إلي أن قد إكتشفوا أن تنشيط بروتين PD-1، يعمـل عـلي منـع أو تثبـيط عمل خلايا الجهاز المناعي وبالأخص الخلايا الأكولة «الماكروفاج» ضد الخلايا السرطانية، ولما كان دور الماكروفاج العادي هو التغلغل في الأورام السرطانية وهنـاك يتكـون عـلي سـطحها مستقبلات PD-1، لذا عند غلق block أو تعطيل عمل تلك المستقبلات أو حتي بروتينـات PDL-1 عن طريق الأجسام المضادة، فإن ذلك يشجع قيام خلايا الماكروفـاج عـلي مهاجمـة وقتل الخلايا السرطانية. تلـك الآليـة في عمـل الأجسـام المضـادة تشـبه مثيلاتهـا في أسـلوب تعطيل أو غلق بروتين CD47، ومن ثم تشجيع خلايا الماكروفـاج عـلي الـتخلص مـن خلايـا السرطان.



شكل (46) يبين دور الخلايا التائية في مهاجمة خلايا السرطان

ب-علاج السرطان عن طريق أجسام مضادة لبروتين PD-1 :

حتي وقت قريب، كان العلاج المناعي من النـوع حصـار بـروتين PD-1 blockade، يقتصر فقط علي بعض السرطانات، مثل سرطان القولون، لكن في دراسة جديدة تم نشرـ نتائجهـا في مجلـة Science يونيـو 2017، وقـام بإجرائهـا بـاحثون مـن American Association for the Advancement of Science، أوضحت نتائج تلك الدراسة عـن كفاءة العلاج المناعي باستخدام عقار عبارة عـن أجسـام مضـادة لبروتـين PD-1 تسـمي pembrolizumab وهو الأسم العلمي للعقـار الـذي يسـمي Keytruda ويسـتخدم في علاج العديد من السرطانات، حيث نجحـت تلـك الطريقـة في عـلاج 66 مـريض-مـن 86 مريض ساهم في تلك الدراسة-، وأختفي السرطان تماماً من 18 منهم، وبما أنه يحدث مـا يسمي بأخطاء إصلاح «MMR mismatch repair»، في الجينوم،

لذا فإن العلاج عن طريق حصار أو قطع الطريق علي بروتين PD-1 blockade، يمكنه توجيه الجهاز المناعي ناحية بروتينات موجودة علي سطح الخلايا السرطانية تسمي «أنتيجينات خبيثة neoantigens» وتلك البروتينات تظل تتراكم بسبب توارث بعض السرطانات لجينومات غير مستقرة، لذا قام الباحثون بتحديد تلك البروتينات «الأنتيجينات الخبيثة» من خلال عينات من المرضي أي خزعة بيوبسي- biopsy الذين إستجابوا للتاكد أو إثبات أن السرطانات التي لا يوجد بها أو تفتقر إلي MMR تحتوي خلايا مناعية، تلك الخلايا المناعية تنساب وتتغلغل خلال الأورام السرطانية لتقوم بدورها في قتل ومهاجمة الخلايا الورمية. وباستخدام حصار أو حظر PD-1 blockade، قام العلماء بتحديد العلاج المناعي المناسب، ولاذي قد يكون هام لأكثر من 60 ألف حالات سرطان بها MMR mutant cancers، تحدث في الولايات المتحدة الامريكية سنويا في كل عام، وذلك علي أساس تحليل التتابع الجينومي، من خلال 12.019حالة سرطان، تمثل 32 نوع سرطاني، تلك الطفرات الوراثية التي تحدث في الجينوم.

ج- أول علاج للسرطان معتمدمن منظمة الغذاء والدواء FDA طبقاً للتتابع الجينومي:

خلال يونيو 2017 تم ‘إعتماد علاج للسرطان، يعتمد علي التتابع الجينومي وليس مكان تكوين السرطان، يتم استخدام هذا العقار للاطفال والبالغين، الذين لديهم صفات وراثية خاصة بنوع السرطان، بغض النظر عن مكان حدوثه، ويعتبر هذا اول علاج توافق عليه منظمة الغذاء والدواء ويعتمد علي واسمات جينية حيوية genetic biomarkers وذلك لعلاج الأورام السرطانية الصلبة، مثل سرطان الثدي، وسرطان الرئة، والتي يفشل في علاجها العلاج الجراحي، أو السرطانات التي تنتشر في المرضي الذين يحملون واسمات حيوية تسمي MSI-H «microsatellite instability-high»، أو التي تفتقر لنظام إصلاح الخطأ الذي يحدث بالجينوم dMMR «mismatch repair deficient»، هذا وفي الغالب تنتشر تلك الخصائص في بعض الأورام، مثل سرطان القولون، وسرطان بطانة الرحم endometrial، وسرطان الأمعاء، مع ذلك قد تظهر في اورام اخري، مثل سرطان الثدي وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة، وسرطان الغدة الدرقية، تلك السرطانات لا يكون لديها فرص أو إختيارات كثيرة للعلاج treatment options، هذا ويشمل هذا العلاج، أيضا مرضي سرطان القولون والذين تطورت عندهم حالة السرطان، خاصة بعد خضوعهم للعلاج الكيميائي.

العلاج الجديد إسمه «كيترودا Keytruda»، وهو احد العقاقير للعلاج المناعي، وينتمي لفئة جديدة من العقاقير تسمي «مثبطات PD-1 أو PD-L1، مما يساعد الخلايا المناعية للقيام بدورها في مواجهة وتحطيم خلايا الورم السرطانية، وذلك عن طريق تعطيل أو إيقاف عمل-غلق blocking الآلية التي يستخدمها السرطان للإفلات أو التهرب evade من تعقب الجهاز المناعي، عن طريق غلق-حجب-بروتينات موجودة علي سطح الخلايا السرطانية، ونظراً لأن الطفرات الوراثية التي تحدث تعوق قدرة الخلايا علي تثبيت ما تم من إصلاح في DNA، لذا فإن عقار keytruda «Pembroluzimab» والذي يقوم بغلق أو تغطية بروتين PD-1 الموجود علي سطح الخلايا السرطانية، ومن ثم تتكشف الخلايا السرطانية وتظهر للجهاز المناعي والذي يقوم بتحطيمها

ومن خلال البحث الذي نشر في مجلة Science الثلاثاء 13 يونيو 2017، حيث قام خلاله الباحثون بتحديد التتابع الجيني لعدد 592 جين موجودة في 12.519مريض من 32 نوع سرطان مختلف، وقد أحصي الباحثون أن خطأ عملية الإصلاح حدثت تقريباً في 5% من 11 نوع سرطان يشمل سرطان بطانة الرحم، وسرطان المعدة، وسرطان الأمعاء الدقيقة، وسرطان القولون، وسرطان الحوض، وسرطان البروستاتا، وسرطان الكبد، وسرطان الحويصلة المرارية، وسرطان المبيض، وغيرها، وتلك الإحصائية قد ترجمها الباحثون إلي ما يقرب من 40 ألف (8%) من سرطان في مرحلة I-III، 20 ألف (4%) من سرطان مرحلة IV .

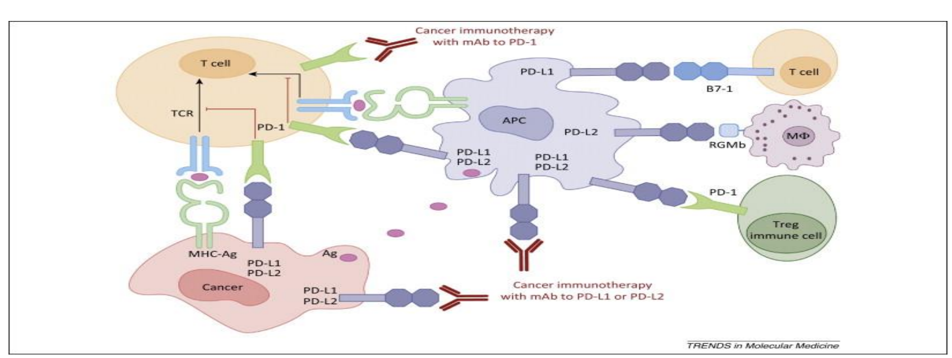
د-دراسة جديدة عن بروتين يحافظ علي وجود بروتينPD-1 :

تستغل الخلايا السرطانية ظاهرة الموت المبرمج (PD-1) programmed death-1، والتي تعمل علي تجنيد أحد البروتينات ligand1 وترتبط بها وتسمي PD-L1، من اجل تعطيل عمل الخلايا المناعية التائية عن القيام بدورها في التخلص من الخلايا السرطانية، بما يؤكد نجاح العلاجات التي تعمل علي تعطيل وتحدث خللاً فيPD-L1 . في تلك الدراسة تعرف الباحثون علي بروتين يسمي CMTM6، ينظم بصورة حساسة وجود بروتينPD-L1 في مدي واسع من الخلايا السرطانية، وذلك باستخدام تقنية التعديل الجيني «كريسبر كاس9 CRISPR-Cas9» . يرتبط بروتينCMTM6 ببروتينPD-L1 بصورة دائمة كما يحافظ علي استمرارية التعبير عنه علي سطح الخلايا السرطانية، ولا يتطلب بروتينCMTM6 نضج PD-L1، لكن يتواجدا معاً في صورة تعاون وذلك علي أغشية الخلايا، كما يلعب دور في إعادة تدوير الإندوسومات بالخلية، حيث تمنع الإندوسوماتPD-L1 من أن يتم إستهدافه من قبل الليسوزومات والتي تعمل علي تحطيمه والتخلص منه. إستخدم الباحثون في تلك الدراسة، صورة تقدر فيها كمياً وبروتيومياً للغشاء البلازمي كاملاً، ومن ثم أظهرت النتائج، ان بروتينCMTM6 يقوم بدور خاص لخدمة بروتينPD-L1 ، حيث أنه عند حذف بروتينCMTM6 يؤدي ذلك إلي حدوث نقص في بروتين PD-L1 من غير إشتراك بروتينات مناعية في الخلية تسمي MHC clas1، كما يؤدي تقليص بروتينCMTM6 عن طريق إختزالPD-L1 يعمل علي رفع مستوي تثبيط الخلية للسرطان، وأيضاً زيادة في نشاط الخلايا المناعية التائية سواء في المعمل أو داخل الخلايا.

تلك النتائج تركز علي الدور التنظيمي البيولوجي لبروتينPD-L1 ، والتي سوف يتبعها إكتشاف علاجات تستهدف تعطيل مسار بروتينPD-L1 مع بروتين CMTM6، وذلك بهدف قطع الطريق علي مقاومة السرطان للخلايا المناعية، نشرت تلك الدراسة في مجلة Nature، في 16 أغسطس 2017.

هـ-دور الجهاز المناعي في توقف إرتداد السرطان:

دراسة جديدة سلط خلالها الباحثون الضوء علي دور الجهاز المناعي وكيفية توظيفه لمنع إرتداد السرطان بعد العلاج، إشترك في البحث علماء من معهد أبحاث السرطان في لندن وعلماء من معهد ليدز للسرطان والامراض في جامعة Surrey في Guildford بالمملكة المتحدة، وكذلك باحثون من مايوكلينيك في روشستر MN، ونشرت نتائج البحث في مجلة أبحاث السرطان والمناعة Cancer Immunology Research، في أكتوبر 2017. المعروف أن عودة أو إرتداد السرطان يحدث في بعض أنواع السرطان بعد خضوع المرضي للعلاج، ولكن السرطان يعود بصورة اكثر عنفاً من حالته الأولي، حيث أن السرطان أصبح مقاوماً للعلاج ولا تأثير عليه. قام الباحثون بتصميم نموذج يحاكي تخفي وكمون السرطان في الفئران، وبعد علاج الفئران المصابة بالسرطان بالعلاج الكيماوي، اوضحت النتائج شفاء الفئران من السرطان خلال 40-150 يوماً من بدء العلاج، ومع تتبع تلك الفئران بعد العلاج والشفاء، ظهرت في بعضهم حدوث إرتداد للسرطان بصورة اعنف من الأولي، وبعد العديد من التجارب علي الفئران سواء في الفئران in vivo أو علي الخلايا المنزرعة ، وضع الباحثون أيديهم علي عنصرين أساسين السبب في تحول الجهاز المناعي من عامل مضاد ومهاجم للخلايا السرطانية، إلي عامل مدعم لنمو السرطان، وهما إشارات كيميائية تسمي TNF-alpha chemical signal، هذا واوضح الباحثون عن الآلية التي تضعف قدرة وثبات كل من الخلايا التائية T cell والخلايا القاتلة الطبيعية NK cells، كما تبين من النتائج، أن الخلايا الخبيثة تغطي نفسها بكمية كبيرة من جزيء يسمي PD-L1 والذي يتفاعل مع جزيء آخر موجود علي الخلايا المناعية التائية وهو PD-1، وبعد أن يرتبطا الجزيئان معاً يجعل الخلايا التائية محايدة ولا تهاجم السرطان، الامر الذي جعل الباحثون خلال تلك الدراسة يقوموا بعلاج الفئران المصابة بالسرطان عن طريق حقنهم-في الوريد- الفئران بجزيءPD-1 او مثبط جزيء TNF-alpha chemical signal ، ومن خلال النتائج، لاحظ الباحثون أن ذلك العلاج ساعد الفئران في عدم عودة السرطان لديهم أو الإبطاء في ذلك، حيث عمل الجهاز المناعي علي تعطيل الخلايا السرطانية في إيقاظها أو تغذية الخلايا السرطانية المتبقية-المتخفية-بعد العلاج، بينما قام الجهاز المناعي بدوره في يقظة وهمة كمهاجم للخلايا السرطانية ومنع نمو السرطان (شكل 46).



شكل (46) يبين دور الخلايا المناعية في علاج السرطان

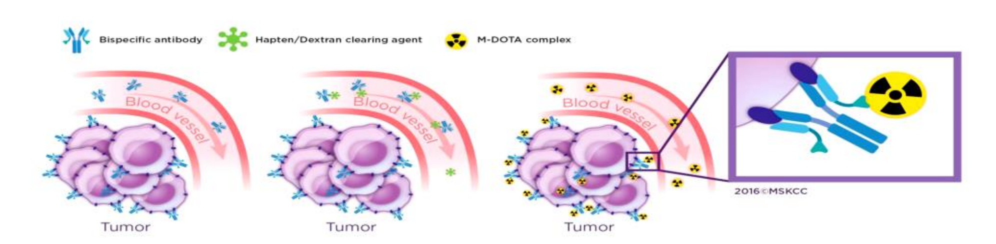
ثانياً:استخدام الأجسام المضادة لتوصيل العقاقير الكيميائية القاتلة للسرطان:

بالإضافة إلي دورها في تعطيل بروتينات هامة في عمل الخلايا السرطانية، إستخدم العلماء الأجسام المضادة المتخصصة للإرتباط بالخلايا السرطانية لتوصيل العقاقير الكيميائية لخلايا السرطان، دون الخلايا السليمة، ومن ثم يحطم الدواء ويقتل الخلايا السرطانية فقط، ولا يؤثر علي الخلايا السليمة.

تمكن باحثون من أن يدمجوا أحد أنو اع العقاقير الكيميائية القاتلة للخلايا السرطانية وهو Azonafide مع أجسام مضادة ليكونا ثنائي conjugate، هو Azonafide Antibody-Drug Conjugate «ADCs»، ذلك المزيج عمل علي زيادة كفاءة العلاج الكيميائي في قتل الخلايا السرطانية دون الخلايا السليمة، وأيضاً عمل علي تحفيز الخلايا المناعية الموجودة بين الخلايا السرطانية، والتي سوف تحطم السرطان، وأيضاً تمنع عودة الخلايا السرطانية للظهور والنمو مرة أخري recurrincing، بعد العلاج. كما يعمل المزيج conjugate علي التقليل من الأثار الجانبية للعلاج الكيميائي والتي تتمثل في إغماء ودوخة، تعب شديد، تساقط الشعر، إعاقة معرفية وتشوش ذهني، هذا أيضاً فإنه يقتل الخلايا السليمة التي يصل إليها هي الأخري، وذلك عند أخذه عن طريق الفم، أو عند حقنه في الوريد، مصدر هذه المعلومات هو NASA/Johnson Space وذلك في 15 يونيو 2017.

أجسام مضادة مع العلاج النووي يشفي تماماً من سرطان القولون:

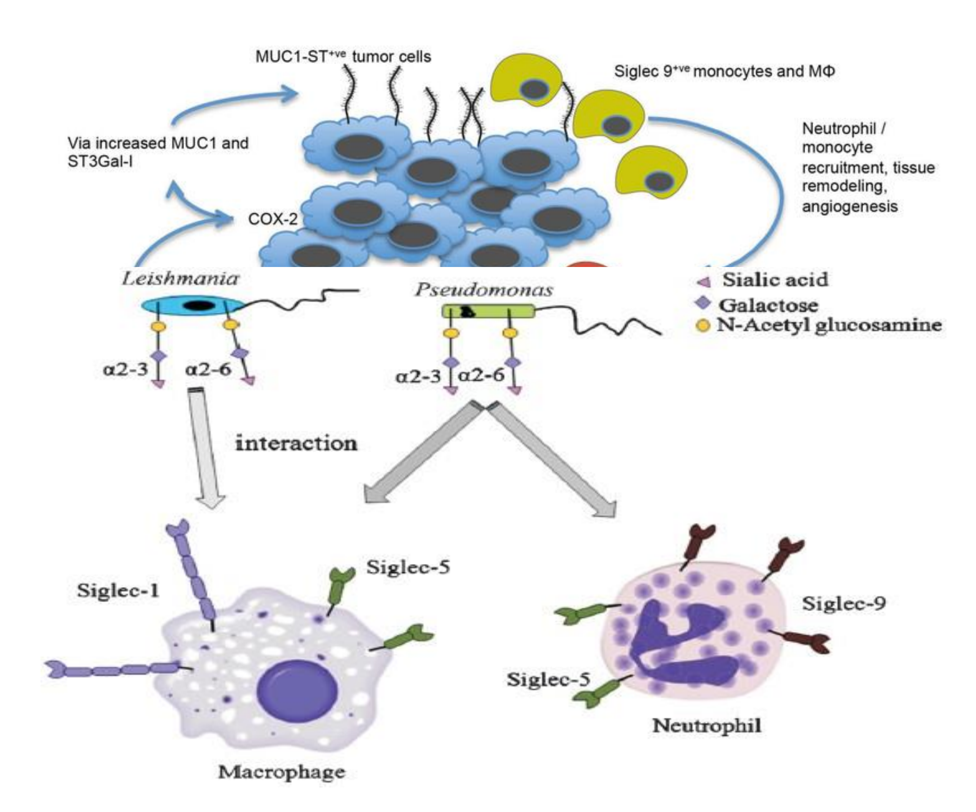
نظام جديد لعلاج سرطان القولون نسبة النجاح فيه 100%، وهو عبارة عن ثلاث خطوات، قام باحثون من مركز Memorial Sloan Ketting للسرطان في نيويورك، وعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا في بوستون، بتطبيق هذه الإستراتيجية في العلاج علي الفئران المصابة بسرطان القولون، وكانت النتيجة نسبة شفاء 100%، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة The Journal of Nuclear Medicine نوفمبر 2017. في تلك الدراسة قام الباحثون بإنتاج نوعين من الأجسام المضادة، احد تلك الأجسام المضادة تستهدف أنتيجينات موجودة في أكثر من 96% من سرطانات القولون في الإنسان، وتسمي جليكوبروتين (GPA33) A33، والنوع الثاني من الأجسام المضادة تستهدف جزيء صغير «هابتين hapten» مشع، وهو عبارة عن معقد من الليتيتيم lutetium-177 (^{177}Lu)، مع S-2-(4-aminobenzyl)1.4.7.10-tetraazacylododecane tetra-acetic acid (^{177}Lu-DOTA-Bn)، إستخدم الباحثون إستراتيجية العلاج المشتركة تسمي DOTA-pretargeted radioimmuno therapy (PRIT) علي فئران التجارب المصابة بسرطان القولون، وكانت النتيجة تحمل الفئران لهذا العلاج الإشعاعي دونما تأثير ضار عليها، وايضاً شفاء بنسبة 100% من السرطان، كما تبين من النتائج كفاءة هذا العلاج المشترك anti-GPA33-DOTA-PRIT كعلاج مناعي تأثيره قوي وفعال لعلاج سرطان القولون في الإنسان، وخاصة الذين هم إيجابيون لأنتيجينات GPA33، هذا ويقول الباحثون أن هذا العلاج يمكن تطبيقه علي سرطانات أخري في الإنسان سواء سائلة أو صلبة، منها سرطان البنكرياس، وسرطان الجلد، وسرطان الرئة، وسرطان المريء (شكل 47).



شكل (47) يبين علاج سرطان القولون بالأجسام المضادة والعلاج النووي

ثالثا: قليل من الأجسام المضادة قد يحفز نمو السرطان:

في 15 من سبتمبر 2016، نشر بالنسخة المبكرة من دورية National Academy of Science «PNAS»، بحث قام بإجراءه باحثون من كلية الطب في ساندييجو بجامعة كاليفورنيا، عن دور حمض السياليك sialic acids، الذي يوجد علي قمة الجليكانات glycans التي توجد -فقط-علي سطح الخلايا السرطانية، لذا فإن تلك الجليكانات تتفاعل مباشرة مع خلايا الجهاز المناعي ، ومن ثم التحكم في إستجابة خلايا الورم السرطانية، سواء بالسلب أو بالإيجاب من حيث العلاج من السرطان. في تلك الدراسة، إكتشف الباحثون، وجود مستقبلات علي نوعين من الخلايا المناعية، هما الخلايا المتعادلة neutrophils ، وخلايا الماكروفاج macrophages، تلك المستقبلات تسمي siglecs، والتي بإمكانها الإرتباط بحمض السياليك الموجود علي أسطح الخلايا الورمية السرطانية، وإعتماداً علي المرحلة التي يوجد عليها السرطان، وكذلك نموذج الورم السرطاني المستخدم في البحث، خلص فريق البحث إلي أن التفاعل الذي يتم بين الخلايا المناعية وحمض السياليك قد ياتي بنتيجة عكسية، وهذا ما حصل عليه Varki وزملاءه من خلال بحث نشر في بداية عام 2017، مجلة PNAS، أوضحوا فيه، أن الأجسام المضادة للخلايا السرطانية، تسلك أيضاً في تعاملها مع خلايا السرطان بصورة عكسية contrarily، بمعني أن التركيز القليل من تلك الأجسام المضادة يدعم ويشجع نمو وتطور السرطان، في المقابل، فإن التركيزات العالية منها، تثبط وتقاوم السرطان، لذلك فكر العلماء في إستغلال دور مستقبلاتsiglecs كي تقوم بدور في منع أو وأد السرطان في بدايته ، علي سبيل المثال قام باحثون من معهد Karmanos Cancer Institute بجامعة ولاية واين Wayne، بكلية الطب في ديترويت Detroit خلال تلك الدراسة، بفحص 332 مريض سرطان رئة، من اجل إثبات وجود مصدر siglecs طبيعي لديهم، حيث يقوم بالإرتباط بحمض السياليك علي أسطح خلايا الورم السرطانية بالرئة، هؤلاء المرضي، كانت لديهم فرصة كبيرة للبقاء أحياء بعد سنتين في ظل وجود مصدرsiglecs ، لكن قل أو إختفي تأثيرها، بعد ذلك، شكل (47) ، نشرت نتائج تلك الدراسة في Proceedings of the National Academy of Science، خلال 2014.



شكل (47) يبين دور بعض مستقبلات علي الخلايا المناعية في علاج السرطان

رابعاً: علاج السرطان بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال»:

يتم استخدام المونوكلونال **monoclonal antibodies** في علاج السرطان وذلك لقدرتها علي الإرتباط بالبروتينات الموجودة فقط علي الخلايا السرطانية بشكل إنتقائي دون الخلايا العادية. وبذلك يمكن إستغلال تلك الخاصية في تحميل المونوكلونال بعض السموم **toxin** أو نظائر مشعة **radioisotope** أو سيتوكينات **cytokine** أو أي أجسام نشطة وقاتلة أخري لتوصيلها للخلايا السرطانية فقط (شكل 48).

1-إستراتيجيات العلاج بالمونوكلونال التي تعتمد علي مستقبلات الخلايا:

ولأن المستقبلات علي سطح خلايا السرطان، تقوم بوظيفة هامة في الخلايا، فهي عندما تصلها إشارة مناسبة تقوم علي الفور بحث الخلية علي الإستجابة والبدء في سلسلة من التفاعلات الكيميائية داخل الخلية، ومن خلالها تنتقل الإشارة إلي نواة الخلية لتكملة وظيفتها، لذا ركز العلماء علي غلق تلك المستقبلات **block**

ومن ثم وقف سلسلة التفاعلات وتعطيل عملها وإنقساماتها. وتوجد العديد من الابحاث في هذا الموضوع منها:

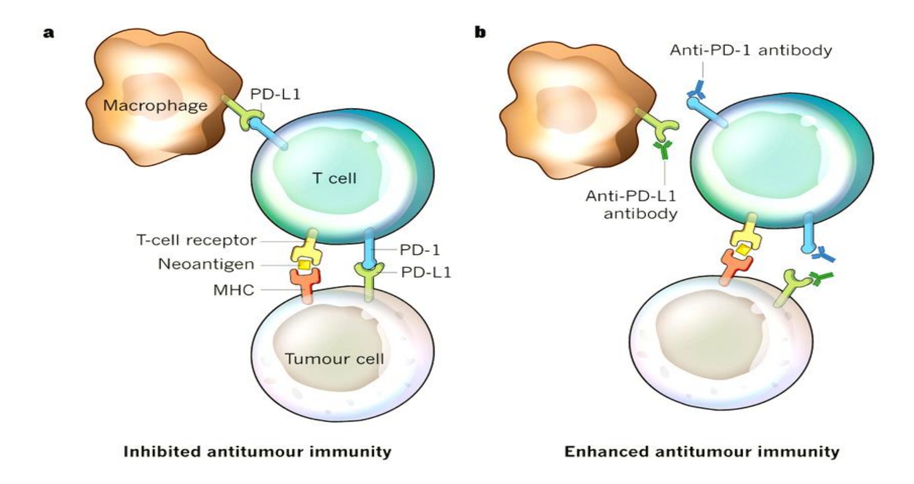
(أ)-دراسة حديثة أوضح فيها باحثون من مستشفي بارما بإيطاليا في DMT Thoracic Oncology University Hospital of Parma. Italy ، أعلنوا من خلال نتائجها أن عدد كرات الدم البيضاء التائية والتي تحمل مستقبلات CD8 الموجبة، تعتبر مؤشر للتنبؤ بمدي إستجابة مرضي سرطان الرئة النقيلي ذي الخلايا الغير صغيرة -non NSCLC «small cell lung cancer»، للعلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال nivolumab» هذا النوع من الأجسام المضادة يقوم بتحفيز كرات الدم البيضاء وتوجيهها كي تهاجم وتقتل الخلايا السرطانية، تلك الطريقة تعتبر أفضل من الطرق السابقة ومنها أخذ عينة من الورم السرطاني biobsy، والتي كانت في الغالب غير دقيقة، شملت الدراسة 54 مريض بسرطان الرئة، والذين خضعوا للعلاج باستخدام «مونوكلونال nivolumab»، وجد الباحثون زيادة في عدد الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells للمرضي الذين عولجوا بالأجسام المضادة مونوكلونال، هذا إضافة إلي أن الذي إستجابوا للعلاج قد إرتفع لديهم عدد خلايا الدم البيضاء التائية التي تحمل مستقبلات CD8 الموجبة، لذا إستنتج الباحثون أن عدد الخلايا القاتلة الطبيعية وتردد تعبير PD-1 في الخلايا التائية التي تحمل CD8 الموجبة يمكن أن تستخدم واسمات حيوية biomarkers لتحديد المريض المناسب للعلاج المناعي بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة «The Lancet» 2016.

(ب)- دراسة أخري، لباحثون من جامعة كاليفورنيا بسان دييجو بالولايات المتحدة الأمريكية UCSD، ونشرت نتائج هذا البحث في مجلة أبحاث السرطان Cancer Research في يناير 2013، قاد فريق البحث العلم «كيبس Kipps وزملاءه»، حيث وجدوا أن خلايا سرطان الثدي والتي تحوي-تعبر-عن مستوي مرتفع من مستقبلات بروتين يسمي «ROR» وهو إختصار « Receptor tyrosin-kinase-like Orphan Receptor» وهذا البروتين وجد أنه مرتبط بعملية تتم بالخلايا أثناء تطور الجنين حينما تهاجر تلك الخلايا الجديدة لتكون اعضاء جديدة وتلك العملية تسمي إختصاراً «EMT epithelial-mesenchymal transition»، بمعني أن الخلايا السرطانية التي تحتوي مستوي مرتفع من ROR تكون الجينات المسئولة عن EMT تعمل بلا توقف switched on، مقارنة بالخلايا التي تحتوي مستوي منخفض من ROR والتي بها جينات المعبرة عن EMT فإن تلك الخلايا تعكس عمل reversed EMT، ونم ثم توقف إنتشارالسرطان، من هذا المنطلق فكر الباحثون بتخليق أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال monoclonal، علي مقاس مستقبلات بروتين ROR، والتي توقف بذلك من عمله وإنتشار السرطان، إستنتج Kipps وفريق عمله من خلال النتائج التي حصلوا عليها أنه بالإمكان وقف وحصر السرطان من الإنتشار بغلق block للمستقبلات ROR، والتي بدورها تقلل أو توقف عمل EMT وبذلك يمكن التحكم في السرطان.

شكل (48) يوضح آلية عمل الأجسام المضادة مونوكلونال في علاج السرطان

2-علاج السرطان باستخدام مونوكلونال تستهدف الحاجز المناعي PD-1:

في دراسة حديثة إستخدمت فيها طريقة جديدة لعلاج السرطان، عن طريق استخدام مونوكلونال تستهدف الحاجز المناعي immune chckpoint، تلك الطريقة في العلاج المناعي للسرطان، أكدت أهمية كبيرة لها في علاج السرطان، حيث تابع من خلالها الباحثون مصير ونشاط المونوكلونال المضادة للحاجز المناعي وهي immune checkpoint antiprogrammed cell death1 «aPD-1mAbs»، بشكل متزامن real time، وبتكبير عال داخلياً in vivo في الفئران، بحيث تمت مشاهدة الأجسام المضادة مونوكلونال aPD-1 mAbs وهي مرتبطة بقوة ومتغلغلة في الورم السرطاني aPD-1 mAbs-PD-1+tumor-infiltrating CD+8 T cells، وذلك الإرتباط هي حالة وسيطة تم فيها إقتناص الأجسام المضادة مونوكلونال aPD-1 mAbs علي سطح الخلايا التائية عن طريق خلايا الماكروفاج لتكون معقد PD-1-tumor-associated macrophages، بحيث يعتمد ذلك الإرتباط علي اجزاء موجودة في بعض العقاقير glycan، وأخري، ذلك الإسلوب في العلاج أعطي نتائج جيدة في علاج السرطان، شكل (49)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Science Translational Medicine في 10 مايو 2017.



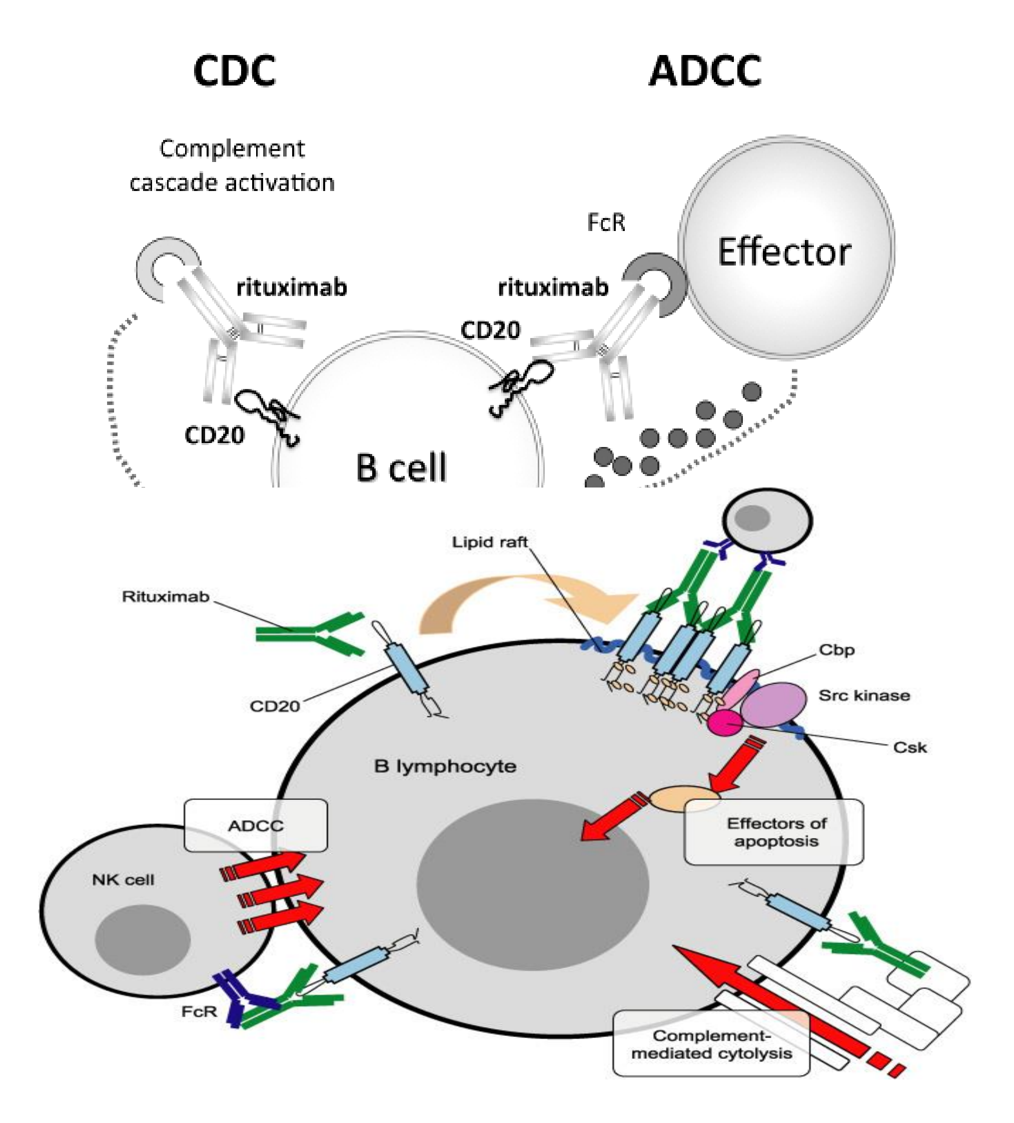
شكل (49) يبين دور مستقبلات PD-1 في علاج السرطان

3-عقار جديد يتغلب علي مقاومة علاج السرطان بالأجسام المضادة مونوكلونال:

نظراً لأن العقار المناعي بالأحسام المضادة مونوكلونال هو **ritumximab** وأسمه التجاري **Rituxan**، والذي يستخدم في علاج بعض أمراض المناعة الذاتية وعلاج بعض أنواع السرطان، لا يستخدم لجميع الأفراد من مرضي السرطان، حيث انه قد أوضح مقاومة **resistance**،له من بعض المرضي. يستخدم هذا العقار في علاج السرطان، إما بمفرده، أو بالتوازي مع العلاج الكيميائي، وهو عبارة عن أجسام مضادة متخصصة ضد بروتين يتواجد عموماً علي أسطح الخلايا المناعية البائية **B cells**، يسمي **CD20** ، وقد أوضح العلماء أنه مفيد في علاج مرضي السرطان الليمفاوي نوع **non-Hodgkin lymphoma**، وسرطان الليمفوما الحاد، وسرطان الدم الليوكيميا، حيث أن تلك السرطانات تؤثر في بدايتها علي الجهاز المناعي.

يعمل **rituximab** عن طريق عدد من الآليات، فعلي سبيل المثال يرتبط ببروتين **CD20** مكوناً قلنسوة **cap** علي جانب واحد من الخلية المناعية، ومن ثم توجه **draws** البروتينات علي هذا الجانب، وعندما ترتبط الخلايا المناعية القاتلة الطبيعية بالقلنسوة، فتعمل بدورها وبشدةعلي حث الخلايا علي الموت المبرمج **apoptosis**، أي أن **rituximab** بإختصار يساعد الجهاز المناعي علي قتل الخلايا الورمية السرطانية، لكن ومنذ ان بدأ العلاج المناعي بهذا العقار عام 1997، ظهرت من خلال التجريب والاستخدام، مقاومة من بعض المرضي له، أي يكون غير فعال عندما يستخدمه أؤلئك المرضي المقاومين له، ومن خلال البحث، تبين أنه يوجد عند هؤلاء الناس.

جـزيء يسـمي regular soluble complement factor H (CFH)، يقـوم هـذا الجزيءCFH بحماية الخلايا ومنعها من عملية الموت المبرمج، مـما جعـل بـاحثون مـن معهد Duke للسرطان في Durham. NC، يقومون ببحث وعلاج تلك المشكلة في بحـث نشرت نتائجه في مجلـة PLOS One أول يوليـو 2017، في ذلـك البحـث الـذي قـاد فريقـه الدكتور Edward F. Patz، وهو أستاذ العلاج الإشعاعي في Duke، حيث لاحظوا أن المرضي الذين لديهم جزيءCFH ، يمتلكون قدرة طبيعية عـلي مقاومـة السرطان، مـن اجـل ذلـك فكروا في إنتاج أجسام مضادة يمكنها عمل غلق أو وقف عمل shut off لجزيءCFH ومـن ثم تغلبت علي نظام امن خلايا السرطان، وتجعلها عرضة-مفتوحة-للجهاز المناعي، أو الأدوية مثلrituximab ، لذلك قام الباحثون بإنتاج أجسام مضادة خاصة بجـزيءCFH مـن أجـل مساعدة عقارrituximab وجعله أكثر كفاءة وفعالية في علاج السرطان للجميع، بمـن فـيهم الناس الذين كانت لديهم مقومة طبيعية له، ولأجل إختبـار هـذه الطريقـة في العـلاج، تـم فحص 11 مريض سرطان الدم لوكيميا، لإختبار مقاومتهم أو عدم مقاورمتهم للعلاج بعقـار rituximab، وعدما تم إضـافة الأجسـام المضـادة والخاصـة بجـزيءCFH إلي هـذا العقـار (شكل 50)، أوضحت النتائج أن خمسة مـن المـرضي (45%) كانـت لـديهم زيـادة كبـيرة في موت خلايا السرطان، الأمر الذي يجعل الباحثون يأملون في تطبيق تلك الإستراتيجية الجدية في العلاج علي بعض السرطانات الصلبة مثل سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان الرئة.



شكل (50) يبين دور عقارrituximab في علاج السرطان

خامساً: تحفيز العلاج المناعي لتشجيع قتل خلايا السرطان:

عن طريق التحكم في البيئة الصغيرة حول الورم السرطاني يقلل من تطوره ، تنمو الاورام السرطانية سريعاً، لذا فهي تحتاج لأوعية دموية جديدة باستمرار كي تمدها بالغذاء اللازم لنموها، مما يخلق في تلك المنطقة التي ينمو فيها الورم السرطاني بيئة فقيرة بالأكسجين تسمي «هيبوكسيا hypoxia»، وتبدأ الخلايا بشكل طبيعي في ذلك المناخ الخانق بالتحلل-التحطيم-الذاتي، لكن في بعض الأورام تحاط هذه البيئة الصغيرة-الميكرو-microenviroment والتي تسمي بالورم الهيبوكسيك، تلك البيئة الميكرو تعتبر درع واقي وحامي للورم، ومن ثم تشجع مقاومة المناعة المضادة للسرطان من خلال حمض نووي صغير أو ميكرو، هذا الحمض النووي microRNA لا يشفر لبروتينات، لكنه يقوم بتنظيم الجينات عن طريق تسكين silencing-إيقاف عمل-الحمض النووي RNA، وتلك العملية موجودة بالأورام السرطانية المختلفة، ومن ثم تساعدها علي النمو والإنتشار وكذلك البقاء.

قام باحثون بمعهد سولك بتسليط الضوء علي ما يصاحب الأورام السرطانية المختلفة منmicroRNAs ، ومن ثم قاموا بقياس المستويات المتغيرة منها في بعض انواع من السرطانات، وتم تحديد إثنين منها، وهما: miR25 and miR93، وتبين أن مستوياتها تزداد مع الأورام الهيبوكسيك. في تلك الدراسة، قام الباحثون بقياس مستويات microRNAs في 148 مريض سرطان، وأوضحت النتائج وجود مستويات عالية من miR25 and miR93مما كان سبباً لسوء حالة المرضي عنها في المرضي الذين ليست لديهم تلك المستويات المرتفعة، هذا وأضاف الباحثون أن سوء حالة مريض السرطان يرتبط بإنخفاض في جزيء يسمي cGAS وهو يعتبر إنذار لجهاز المناعة وذلك من خلال وجود DNA ميتوكوندريا خلايا السرطان طافياً حول الخلية، وهو علامة علي تحطم النسيج ومن ثم يؤدي لتنشيط الإستجابة المناعية بالجسم.

إستطاع الباحثون من إبطاء نمو الورم السرطاني في الفئران عن طريق تثبيط تكوين miR25 and miR93 بما يؤكد دورهما في مساعدة وتحفيز الأورام السرطانية علي النمو، وكذلك التأثير السلبي لهما علي جهاز المناعية بالجسم، لذلك أوضح الباحثون أنه يمكن تركيز العمل علي جزيءcGAS كي يرتفع مستواه بالجسم ومن ثم سوف يحفز علي توقف نمو وإنتشار الورم السرطاني، نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة Nature Cell Biology، وذلك في 18 سبتمبر 2017.

في ذات السياق قام باحثون من معهد فايسمان بإسرائيل بعمل بحث ونشر في مجلة Cell Reports، في 20 سبتمبر 2017، والتي خلصت نتائجه إلي أنه عند سحب الخلايا لتائية القاتلة cytotoxic T lymphocyte (CTLs) وهي نوع خاص من خلايا الدم البيضاء تسمي $CD8^+$ T cells من عينة دم مريض السرطان، ثم زراعتها في بيئة فقيرة بالأكسجين، تعمل تلك البيئة علي تحفيز وزيادة قوة العلاج المناعي ضد السرطان. المعروف أن خلايا الورم السرطانية تتحمل وتعيش في ظروف فقيرة في الأكسجين تتراوح بين 5.-5% وهي اقل من الخلايا السليمة 20%، ولا يبدو نقص الأكسجين هذا معطل او معرقل لخلايا الورم السرطاني في نموها او إنقسامها، لأنها حسب قول البروفيسور شاخار Shakhar رئيس فريق البحث، أن فقر الأكسجين لا يوقف خلايا السرطان عن حصولها علي وتكسيرها للجلوكوز، وهو مصدر الطاقة بالخلية

في المقابل فإن تلك البيئـة الفقـيرة في الأكسـجين لا تشـجع او تناسـب خلايـاCTLs ، لذلك فإن تنميتها في ظروف فقيرة في الأكسجين، يؤدي إلي زيادة قدرتها وتحفيزهـا عـلي قتل الخلايا الأخري هذا ما حصل عليه فريق البحث في المعمل، وعندما تم حقـن خلايـا CTLs بعد تعريضها لبيئة فقيرة بالاكسجين وحقنها بعد ذلك في الفئران، قللت من تطور الورم السرطاني وقاومته بكفاءة كبيرة، وفسر الباحثون ذلك أن السبب في ذلك هو إنزيم يسمي «جرانزيم بي granzyme-B، والذي يوجد في صورة حبيبات معلبة، حيـث تقـوم بتحرر تلك الحبيبات ومن ثم إدخالها في خلايا السرطان من خلال ثقـب يـتم عملـه عـن طريق الإستعانة ببروتين يسمي بيرفورين perforin، أضاف شاخار أن أن تلـك الطريقـة يلزم تطبيقها علي الإنسان.

الفصل السابع:العلاج الفيروسي للسرطان

تعتمد طريقة العلاج الفيروسي للسرطانViral Oncotherapy علي إستراتيجيات ثلاث وهي:

1-تحطيم الأورام السرطانية باستخدام الفيروسات.

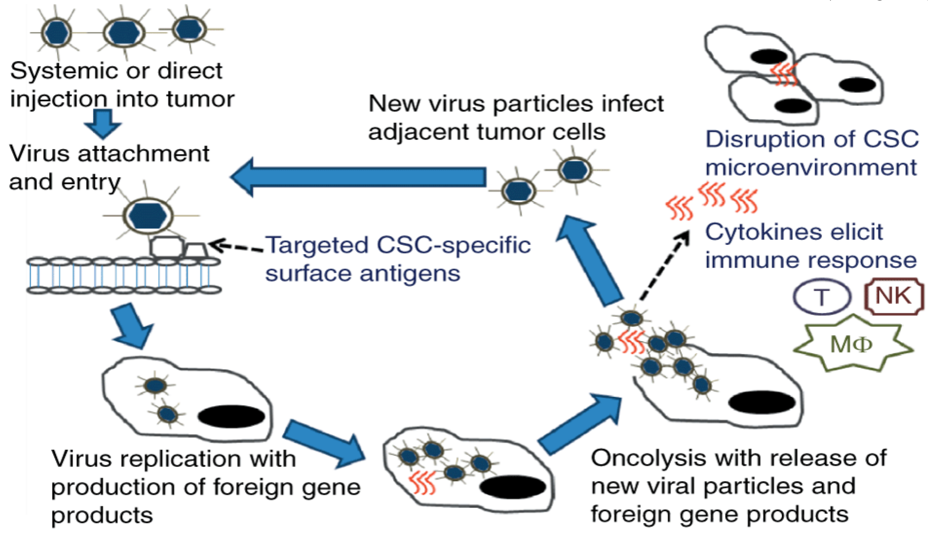
2-بعض الفيروسات تتضاعف فقط-بصورة إنتقائية-في الخلايا السرطانية، ومن ثم أمكن الإستفادة من ذلك في قتل الخلايا السرطانية.

3-استخدام الفيروسات المعدلة وراثياً في مهاجمة وقتل الخلايا السرطانية:

إستهداف الخلايا السرطانية Tumor targeting يحدث من خلال تعديل أسطح الفيروسات كي ترتبط بخصوصية مع أماكن إستقبال علي الخلايا السرطانية

الفيروسات يمكن لها إنتقاء الخلايا السرطانية والوصول إليها دون الخلايا السليمة، عن طريق: إستهداف أماكن الإستقبال علي الخلايا السرطانية، مثال ما يحدث من تعديل وتغيير في أشواك «هيم أجلوتينين HA في فيروس الحصبة measles virus، كي تستهدف

علامات السرطان tumor markers، وأيضاً هندسة الجليكوبروتين الموجود علي سطح فيروس «هربس سيمبلكس جليكوبروتين D» حتي يحتوي علي IL-13 أو هندسة أجسام مضادة وحيدة النسيلة «مونوكلونال» لترتبط بمستقبل عامل النمو في الخلايا الطلائية epithelial growth factor2 الموجود بالخلايا السرطانية في سرطان الثدي وسرطان المخ (شكل 51).



شكل (51) يبين آلية عمل الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

أمثلة علي استخدام الفيروسات المعدلة في قتل الخلايا السرطانية منها:

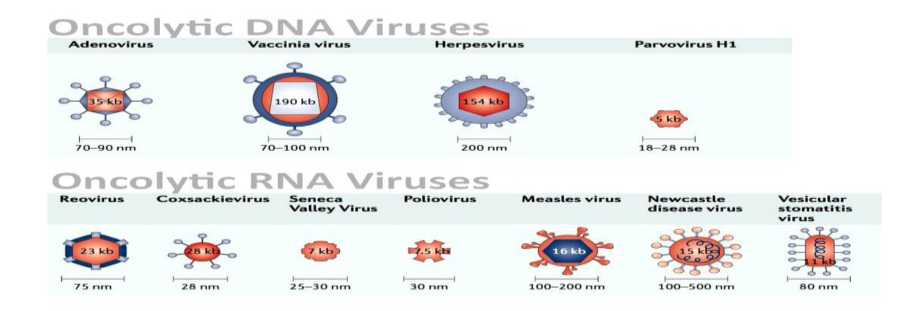
استخدام سلالة من فيروس هربس معدلة وغير ممرضة للإنسان، في علاج السرطان عن طريق إستحثاثها إنتاج وزيادة الخلايا المناعية في الجسم وهي «الخلايا الحبيبية granulocytes وخلايا الماكروفاج وكلاهما ينشطان المناعة التكيفية adaptive immunity بالجسم لمهاجمة سرطان الميلانوما.

أيضاً تم استخدام فيروس «أدينو adenovirus-CG0070» بعد تعديله بغرس جين «GM-CSF» وهي إختصار granulocyte-macrophage colony-stimulating factor يشفر لنوع من سيتوكينات cytokine أو عامل بروتيني يحفز الخلايا الحبيبة والماكروفاج معاً بالجهاز المناعي في الجسم، ولكي يساعد الفيروس في التعرف علي أنتيجين ألياف fiber الخلايا السرطانية، من أجل ذلك فإن دمج الفيروس مع GM-CSF لا يحفز أو يزيد فقط من قوة تأثير العلاج ضد السرطان، لكنه أيضاً يحفز الجهاز المناعي في استمراره قتل الخلايا السرطانية، وقد حقق نجاحاً في علاج سرطان المثانة.

فيروس آخر تم استخدامه دون تعديله وراثياً لأنه لا يصيب الإنسان، وهو فيروس Seneca Valley Virus والذي تم استخدامه في علاج سرطان الرئة وسرطان الشبكية retinoblastoma وسرطان الخلايا العصبية neuroblastoma.

سلالة من فيروس الحصبةmeasles تم إضعافها حتي تصبح غير ممرضة، وهي التي تستخدم في إنتاج اللقاح للفيروس، تلك السلالة من فيروس الحصبة تفضل التضاعف في الخلايا السرطانية، لذا إستغل العلماء تلك الصفة وإستثمروها في قتل الخلايا السرطانية (شكل 52)، حيث حقنت تلك السلالة الفيروسية في الوريد بتركيز كبير لعلاج سرطان الميلوما المتعدد multiple myeloma .

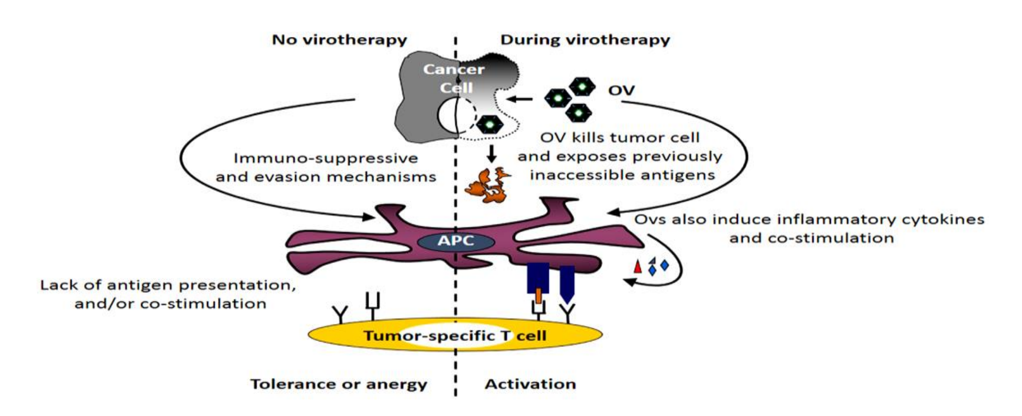
سلالة من فيروس فاكسينيا Vaccinia virus JX-594 في علاج الأورام السرطانية الصلبة solid tumors، مثل سرطان الرئة وسرطان القولون وسرطان البنكرياس وسرطان المعدة وسرطان المبيض وسرطان الغدة الدرقية وسرطان الجلد، وذلك بعد دمجه مع GM-CSF وحقنه في الوريد حتي يحدث إنتشار للفيروس في الدم viremia.



شكل (52) يبين أنواع الفيروسات التي تستخدم في قتل خلايا السرطان

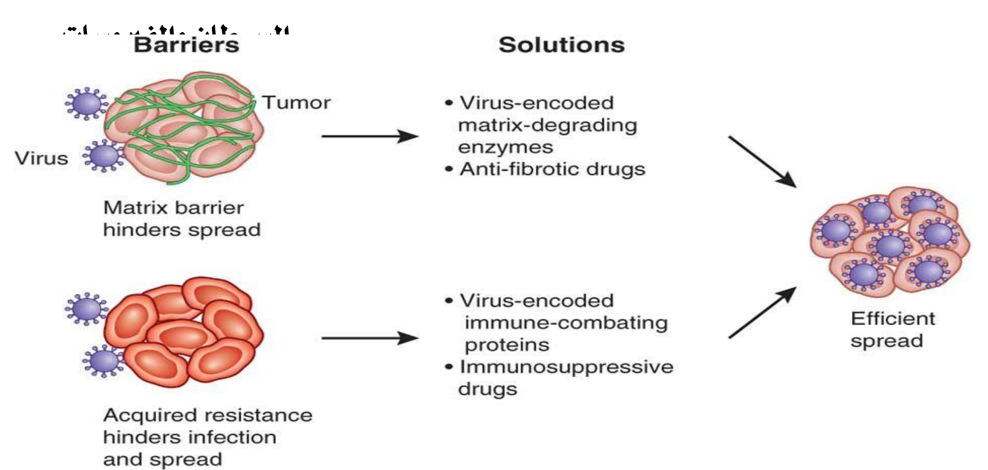
الفيروسات الصديقة:

إستراتيجية الفيروسات-الصديقة- التي تُستخدم في علاج السرطان باستخدام فيروسات معدلة ومختارة Oncoselective viruses تعتبر أسلوب جيد لعلاج أنواع سرطانية أخري خاصة التي تكون أورام صلبة، حيث أن بروتين CPEB-4 يتواجد فيها، هذا ويأمل العلماء في تطبيق هذا العلاج مع علاجات أخري تستخدم حالياً مجتمعة في نفس الوقت، وذلك من اجل الحصول علي أفضل نتائج وأكفأ الوسائل لعلاج السرطان، شكل (53).



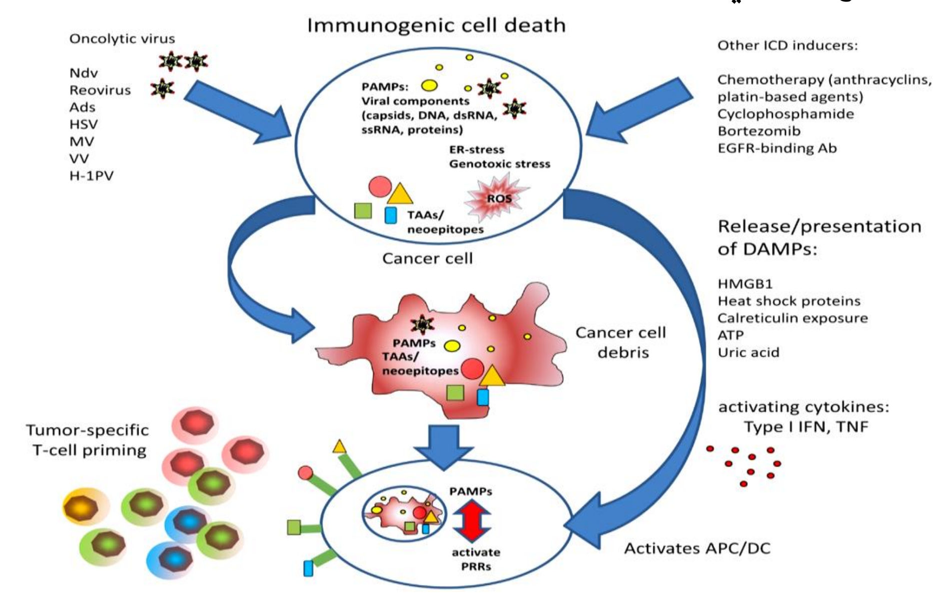
شكل (53) يبين دور بعض الفيروسات في علاج السرطان

في دراسة أخري، قام فريق بحثي من مركز البحوث الطبية Medical Research Center بالولايات المتحدة الأمريكية بنشر بحث 7 إبريل 2006، إستخدم فيه العلاج الجيني gene therapy، عن طريق الفيروسات التي تستهدف إنتقائياً الخلايا السرطانية Oncoselective viruses، حيث إستهدفوا الخلايا السرطانية بفيروس هربس سيمبلكس «HSV-11 Herpes simplex virus» ، لأنهم وجدوا أن هذا الفيروس بالإضافة إلي أنه يصيب الخلايا العصبية، وبه جينوم كبير large genome size فهو شديد الإمراضية highly infectous، لذا أمكنهم استخدامه بسهولة كناقل للجينات delivery vectors وأيضاً في مهاجمة الخلايا السرطانية، وتلك الخصائص تنتقل للجزيئات الفيروسية الجديدة في الخلايا باستمرار -تورث-نتيجة تضاعف هذا الفيروس المعدل وراثياً لفائدة الإنسان (شكل 54).



شكل (54) يبين دور الفيروسات في غزو الخلايا الورم السرطاني

خلال السنوات العشر الماضية، ركزت العديد من الدراسات علي تطوير فيروسات جديدة Oncolytic viruses بعد هندسة بعضها وراثيا حسب الدور المراد منها والذي سوف يخدم الهدف وهو علاج السرطان لتصبح مقاومة للسرطان anticancer، لكن المشكلة التي كانت تواجه العلماء، هي أنه ومع زيادة قدرة الفيروسات المُخلقة في مقاومة والقضاء علي الخلايا السرطانية، يصاحبها زيادة في سُمية toxicity تلك الفيروسات علي الخلايا العادية أيضاً، لذا كان تفكير العلماء وما يشغلهم هو تقليل تلك السمية toxic effect، مع الزيادة في كفاءتها كمضادات وقاتلات للخلايا السرطانية (شكل 55).



شكل (55) يوضح دور الفيروسات في قتل الخلايا السرطانية

ولأن العلاجات التقليدية التي تستخدم حالياً في القضاء علي مرض السرطان غالباً ما يصاحبها تأثيرات سلبية وضارة بالمريض، نظراً لأن تلك العلاجات لا تفرق بين الخلايا السرطانية والسليمة، فينتج عن ذلك ضرراً بالغاً بالأنسجة السليمة، من اجل ذلك وإستفادة من مقولة «عدو عدوي صديقي»، إستطاع العلماء عن طريق تعديل وهندسة بعض الفيروسات جينياً بتعديل جينوماتها genetic engneered، بحيث يجعلها تهاجم-فقط-وبشكل إنتقائي الخلايا السرطانية وتقضي عليها دون أن تؤثر علي الخلايا السليمة العادية، تلك الإستراتيجية الحديثة في محاربة مرض السرطان إستندت إليها الباحثين من معهد الأبحاث الطبية الحيوية Biomedical Research Institute IDIBAPS»» بالتعاون مع معهد الأبحاث الطبية الحيوية في برشلونةIRB«» في بحث نشرته مجلة «الإتصالات الطبيعية Nature Communications» في 16 مارس 2017م العدد 8.إستخدم الباحثين مجموعة من أربعة بروتينات تُسمي CPEB1-4، مرتبطة بالتتابع الجيني للحامض النووي آر إن إيه RNA والذي يحمل الشفرة الجينية لتخليق البروتينات والتي تتحكم في التعبير عن عدد كبير من الجينات والتي تحافظ علي وظيفة وقدرة الأنسجة العادية في الإصلاح الذاتي تحت الظروف العادية، وعندما تدخل بروتينات CPEB الأربعة في خلل وظيفي وعدم توازن بينها، أي أن يزيد نشاط احدهما علي حساب الآخر، مما يتبعها إختلال وتغيير في التعبير الجيني والذي كان يتم بشكل طبيعي بالخلايا العادية، مما يتبعه دخول الخلايا في أطوار أخري وحالات مرضية كالسرطان.

ركز الفريق البحثي علي فقدان التوازن الوظيفي في تلك البروينات CPEB خاصة بين نوعين فقط وهما CPEB-4 وCPEB-1، حيث تبين من الدراسات السابقة أن CPEB-4 موجود ويعمل بكفاءة highly expressed في الخلايا السرطانية، كما انه ضروري لتطور ونمو الورم السرطاني، اما بروتين CPEB-1 فهو موجود ويعمل في الخلايا السليمة العادية وغير موجود في الخلايا السرطانية، لذا إستغل الباحثين تلك العلاقة ومن ثم تم تطوير وهندسة بعض الفيروسات لكي تهاجم -فقط-الخلايا التي تحوي مستوي مرتفع من بروتينات CPEB-4، بما يعني أن تلك الفيروسات سوف تهاجم وتقتل الخلايا السرطانية، وتترك الخلايا السليمة ولا تؤثر عليها. هذا وقدإستخدم الباحثين فيروسات من عائلة «أدينو adenoviruses» والتي تصيب الإنسان وتسبب امراض بالجهاز التنفسي والبولي، والملتحمة conjunctivitis، والأمعاء gastroentritis، حيث قاموا بتعديل جينوماتها عن طريق غرس تتابع جيني-سلسلة معروفة من تتابع النيوكليوتيدات-والتي من شانها ان تغير من التتابع الهام الذي يتعرف علي ويتحكم ويوجه عمل بروتينات CPEB، ومن ثم التحكم في بروتينات الفيروس.من خلال النتائج التي حصل عليها الفريق البحثي، إتضح أن الفيروسات التي تم تعديلها وإنتقائها لمهاجمة الخلايا السرطانية Oncoselective viruses تقوم بتنشيط بروتين CPEB-4 وفي نفس الوقت تثبط بروتين CPEB-1، لذا قاموا بإضعاف النشاط الفيروس هذا في الخلايا العادية، في المقابل حافظوا علي نشاط قوي ومضاعف له في الخلايا السرطانية، أي أنه بمجرد دخول الفيروسات المُعدلة إلي الخلايا السرطانيةن فإنها تضاعف جينوماتها، وعند خروجها تكون قد حطمت الخلايا السرطانية، يتبعه خروج أعداد كبيرة من الفيروسات الجديدة كي تصيب خلايا سرطانية أخري.

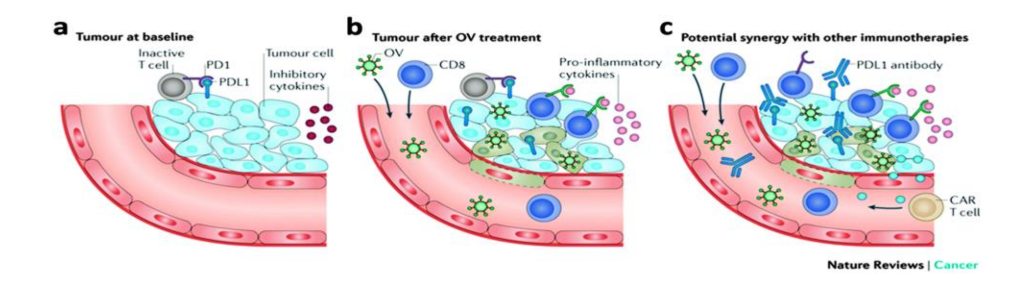
حقن الفيروس مباشرة لتحطيم الورم السرطاني:

تطبيق جديد لعلاج السرطان وهو علاج مشترك عبارة عن تفعيل الحصار checkpoint blockade للخلايا السرطانية، إضافة إلي العلاج الفيروسي oncolytic virotherapy، ذلك الأسلوب العلاجي قد طبقه بنجاح باحثون من مركز Ludwig Cancer Research، ونشرت الطريقة العلاجية الجديدة في مجلة Science Translational Medicine في 5 مارس 2014، حيث إستخدم الباحثون فيروس يصيب الطيور ولا يصيب الإنسان وهو « الفيروس الذي يسبب مرض نيوكاسل Newcastle disease virus «NDV»، وذلك بحقنه مباشرة الورم السرطاني الميلانوما (سرطان الجلد) في الفئران، ثم تبعه حقن بالجسم المضاد، وكانت النتيجة التي خلص إليها الباحثون، ان استخدام العلاج الثنائي من الفيروس والأجسام المضادة كان له تأثير قوي وفعال علي إستجابة الجهاز المناعي لمهاجمة السرطان وتحطيم الخلايا السرطانية، فقد وجدوا ان الإستجابة المناعية عن طريق إحداث إلتهاب inflammatory immune response في الورم السرطاني عن طريق حقن فيروس NDV، قد كانت نقطة البدء في فعالية العلاج، وكان دور الأجسام المضادة في الحصار يتمثل في إرتبطها بجزيء بالخلايا المناعية يسمي CTLA-4، وذلك الجزيء يعمل كحاجز أو فرامل brake للإستجابة المناعية، لذا يتم يحرر تلك الإستجابة المناعية وإطلاقها لتقوم بدورها في مهاجمة والتخلص من الخلايا السرطانية. هذا واوضح الباحثون ان الإصابة بفيروس NDV، يعمل علي تغيير الخلايا التائية في الجهاز المناعي في المصابون بالسرطان، وبالإضافة إلي فعالية ذلك الإسلوب العلاجي، فإنها تعتبر دائمة ومتينة durable، خاصة إذا ما عاد ذلك الورم السرطاني مرة اخري للحيوانات التي تم علاجها فيتم التخلص منه بسرعة. كما اوضح الباحثون أنه بالإمكان استخدام فيروس NDV لدفع وتحفيز العلاج المناعي، بطريق تسمي «تبني إنتقال الخلايا التائية adoptive T cell transfere عن طريق أخذ الخلايا التائية من المريض، ثم تدريبها كي تتعرف علي الروم السرطاني الخاص، ثم إعادتها للجسم التي أخذت منه مرة ثانية، في تلك الحالة فإن الورم يعرقل الإستجابة المناعية، لذا فإن هندسة فيروس NDV كي يحتوي خاصية تحفيزالإستجابة المناعية، قد يكون لها تأثير كبير ضد سرطاني anti-tumor response .

استخدام نوعين من العلاج أحدهما علاج السرطان الفيروسي:

دراسة جديدة جاءت من Nationwide Childern.s Hospital، وقام بإجرائها باحثون من Center for Childhood Cancer and Blood Diseases at The Research Institute،حيث إستخدمت فيها طريقة علاج جديدة تم فيها دمج-مزيج من- العلاج الفيروسي Oncolytic virotherapyومغلقات-معطلات عمل-PD-1 (PD-1 blockers)، ووافقت علي هذا العلاج الجديد منظمة الغذاء والدواء FDA، حيث تبين كفاءة هذا العلاج الثنائي في قتل الخلايا السرطانية، بصورة أكبر في حالة استخدام أحد هذين العلاجين بمفرده.

إستخدم العلاج الجديد بنجاح في علاج سرطان Rhabdomyosarcoma وهـو سرطـان ينمو طبيعياً في عضلات العظام وينتشر خلال الأنسجة الرخـوة-الناعمـة-في الأطفـال، وعنـد تشخيصه مبكراً يتم تحجيم ووقف هذا السرطان، هذا ويـتم علاجـه بالعلاجـات التقليديـة مثل الجراحة والإشعاع او العلاج الكيميائي، وتلك العلاجات يصاحبها بعـض الأثـار الجانبيـة side effects شديدة الوطاة خاصة علي ألأطفال، الأمر الذي حث العلـماء عـلي التفكـير في إستراتيجيات جديدة للعـلاج، تعتمـد عـلي تحفيـز جهـاز المناعـة للمـريض عـلي الإسـتجابة لمحاربة السرطان. إحدي تلك الإستراتيجيات هو العلاج الثنائي الذي قام بتطبيقـه البـاحثون في تلك الدراسة، وفيه يتم استخدام الفيروس لإستهداف-بصورة خاصة-خلايا السرطان، دون السليمة، ومن ثم يقوم بقتلها، إضافة إلي استخدام مع الفيروس مغلقات PD-1 والمعروفـة بوقفهـا او غلقهـا blocked لبروتـين الإشـارات الخاصـة بعمليـة «مـوت الخلايـا المـبرمج programmed cell death» ويسمي PD-1، هذا البروتين يتوسط كي يثبط الخلايا التائيـة T-cells، فيمنعها من القيام بدورها في خلايا السرطان، لذا عنـدما إسـتخدم البـاحثون هـذا العلاج، أصبحت الخلايا التائية متحررة وتم تجييشـها لمحاربـة الخلايـا السرطـانية، بالإضـافة غلق أو تعطيـل block دور نقـاط التفتـيش وهـو PD-1 ،شـكل (56)، نشرـت نتـائج تلـك الدراسة في مجلة Scientific Reports في يونيو 2017.



شكل (56) إزدواج الفيروسات مع العلاج المناعي في علاج السرطان

فيروس زيكا المعدل لعلاج سرطان المخ جليوبلاستوما:

يوجد العديد من أنواع سرطانات المخ، لكـن أكـثرهما خطـورة وشراسـة هـو سرطـان الخلايا العصـبية جليوبلاسـتوما glioblastoma حيـث أنـه مـن النـوع المنتشرـ والاكـثر شيوعاً وكذلك الأصعب في العلاج خاصة في البالغين، حيث لا تكفي العلاجـات التقليديـة للتخلص تماماً من الخلايا السرطانية مثـل العـلاج الإشـعاعي أو الكيميـائي، او الجراحـي، وذلك نظراً لوجود خلايا جذعية سرطانية CSCs بالمخ هي المسئولة عـن إرتـداد وعـودة السرطان بعد تطبيـق العلاجـات التقليديـة. أظهـرت أبحـاث حديثـة إمكانيـة اسـتخدام الفيروسات في علاج السرطان من خلال إستهدافها خلايا السرطان ومن ثـم قتلهـا بصـورة إنتقائية، خاصة أنواع السرطان التي تستعصي ولا تستجيب للعلاجات التقليدية.

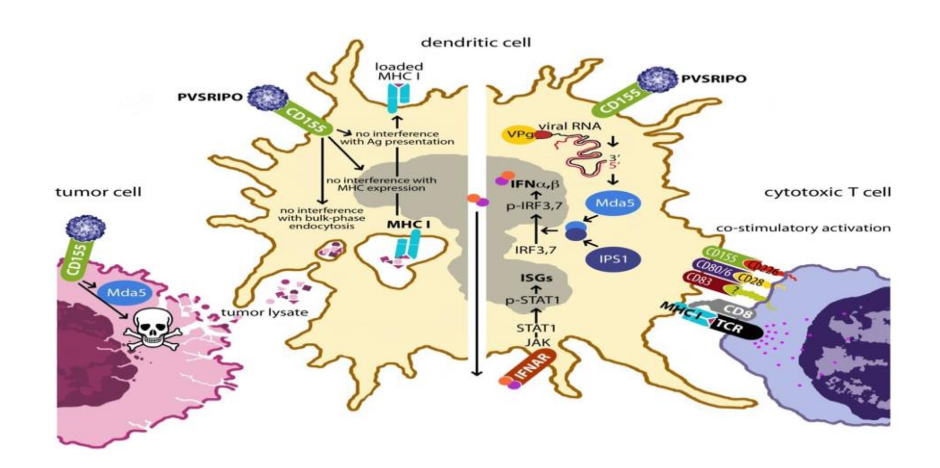
وقد تمكن الباحثون حديثاً من استخدام فيروس زيكا Zika virus بعد تعديله لقتل وتقليص الأورام السرطانية في أدمغة الفئران المصابة بالجليوبلاستوما، دونما ادني تأثيرات جانبية علي الخلايا السليمة، نشرت نتائج تلك الدراسة في دورية الطب التجريبي Journal of Experimental Medicine، وذلك في 5 سبتمبر 2017. تلك الدراسة التي قام بإجرائها باحثون من كلية الطب بجامعة واشنطن وكلية الطب في جامعة كاليفورنيا في سان دييجو، أوضحت نتائجها أنه وبالرغم من تطبيق استخدام فيروس زيكا لعلاج سرطان المخ في الإنسان ما زال بعيداً نسبياً، إلا أن العلماء يعتقدون أنه بالإمكان حقن فيروس زيكا في الدماغ في وقت إجراء العلاج الجراحي لإستئصال أورام المخ، هذا وقد أظهرت نتائج تلك الدراسة أيضاً نجاح تطبيق هذا النوع من العلاج علي عينات من مزارع خلايا بشرية سرطانية.

أثبتت النتائج التي أجريت علي الفئران وفي مزارع الأنسجة، أن العلاج باستخدام فيروس زيكا يستأصل خلايا السرطان الجذعية بالمخ CSCs، علماً بأنه يوجد خلايا جذعية سليمة ومختلفة بوفرة في أدمغة الأطفال الرضع، وهو ما يفسر التأثير المدمر لفيروس زيكا علي الأطفال الرضع، حيث يستهدف الفيروس خلايا المخ الجذعية لديهم، في المقابل بالنسبة للبالغين، فإنه يقل عندهم تلك الخلايا الجذعية في خلايا المخ، بما يعني أنه عند تطبيق العلاج بفيروس زيكا فإن الفيروس سوف يستهدف فقط خلايا المخ الجذعية السرطانية ومن ثم يدمرها، دون تاثير علي الخلايا السليمة الاخري بالمخ. وقد بدا فريق البحث في تلك الدراسة، بتعديل الفيروس جينياً بحيث يفقد قوته الإمراضية بحيث لا يمثل خطورة علي الإنسان، ومن ثم يامل الباحثون في تطبيق هذا النوع من العلاج في غضون أشهر قليلة.

فيروس شلل الأطفال يقتل خلايا السرطان:

إكتشف باحثون من جامعة ديوك في درهام Duke University in Durham. NC يقودهم الدكتور ماتياس جرومير Matthias Gromeier طريقة جديدة لقتل خلايا الورم السرطانية باستخدام فيروس شلل الأطفال poliovirus بعد تعديله جينياً، والذي تم تسميته بعد تعديله recombinant oncolytic poliovirus (PVS-RIPO)، حيث قام الباحثون في تلك الدراسة بفحص سلوك فيروس شلل الأطفال في إثنين من خطوط الخلايا البشرية وهي الميلانوما melanoma، وخلايا سرطان الثدي الثلاثية السالبة، وتبين من خلال نتائج الفحص، أن فيروس شلل الأطفال يربط نفسه بخلايا السرطان، حيث أن خلايا السرطان تلك تمتلك المزيد من بروتين CD155، وهو يعمل كمستقبل للفيروس، بعدما يرتبط الفيروس بخلايا السرطان، يبدا في مهاجمة الخلايا الخبيثة، محفزاً تحرر أنتيجينات من الخلايا الورمية السرطانية وتلك الانتيجينات هي عبارة عن مواد سامة، تحفز مناعة الجسم علي النشاط والقيام بوظيفته في مهاجمة والتخلص من الخلايا السرطانية، خلال تلك العملية، فإن تحرر الانتيجينات من الخلايا الورمية يقوم فيروس شلل الأطفال بمهاجمة الخلايا الشجيرية المناعية dendritic ، وخلايا الماكروفاج ، وبما أن وظيفة الخلايا الشجيرية هي إعداد الأنتيجينات وتجهيزها للخلايا التائية، بينما خلايا الماكروفاج تقوم بتخليص الجسم من حطام الخلايا

وكذلك السموم، لذلك فإنه وبمجرد غزو فيروس شلل الأطفال المعـدلPVS-RIPO للخلايا الشجيرية، تقوم الخلايا الشجيرية بإخبار الخلايـا التائيـة بـأن عليهـا بـدء الهجـوم المناعي ضد الخلايا السرطانية لقتلها، وكذلك تقوم الخلايا التائية بتتبع الخلايا السرطانية المتخفية أو الهاربة، لقتلها كي لا يرتد السرطان بعد العلاج (شكل 57)، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Scienc Translational Medicine في 21 سبتمبر 2017.



شكل (57) يبين استخدام فيروس شلل الأطفال في علاج السرطان

الفصل الثامن: استخدام النانوتكنولوجي في علاج السرطان

عصر النانو، ذلك ما أطلقه العلماء علي هذا العصر الـذي نعيشـه، هـذا المصـطلح يعنـي التعامل مع حجم جزيئات النانو، ولتخيل هذا الحجم، عليك ان تتخيل أنـك تقلصـت في الحجم 1500 مرة، ثم دخلت حجرة جلوسك، لن تري سوي جزيئات وذرات، وجزيئـات بروتين وخلايا علي مدرج أو مقياس النانو nanoscale ، والنـانو هـو جـزء مـن البليـون، وهما وحدتان لقياس الحجم في عالم التصنيع الجزيئي والزمن بالتتابع، ولقيـاس الحجـم فإن واحد من البليون من المتر يساوي 10^{-9} من المتر، ولتقريب التصور فإن تقدير حجم شعرة في رأس الإنسـان بـأن قطرهـا يسـاوي 10 آلاف نـانوميتر، كـما أن الورقـة العاديـة سمكها يسـاوي 100 ألـف نـانوميتر. إشـتق مصـطلح نـانو nano مـن الكلمـة اليونانيـة «نانوس nanos» والتي تعني قزم أو صغير، وفي العلوم تعني البادئة «نانو» جزءاً واحـداً من بليون جزء مـن شيء مـا مـثلما نقـول نـانومتر أو نانوثانيـة، ويطلـق المصـطلح عـلي الأشياء بالغة الدقة أو الصغر، وقد تم الإتفـاق بـين العلـماء عـلي أنالجسـيمات النانويـة nanoparticles هـي الأشـياء التـي يقـدر حجمهـا بأقـل مـن واحـد ميكـروميتر، وهـذا وبالمقياس النانوي، تتراوح الجسيمات النانوية بين 1-100 نـانوميتر. وبسـبب مـا يحـدث من تجزيء ذري للـمادة، عنـد تحولها لنانويـة، ينـتج عـن ذلـك إختلافـات عـن حالتهـا السابقة، فينتج تأثيرات السطح جراء التجزيء، حيث يحـدث تـدرج في النعومـة وكـذلك تزايد لعدد الذرات علي سطح الجسيمات النانويـة، هـذا ويحـدث تـأثير آخـر، وهـو مـا يسمي بتأثير الكم، حيـث تسـلك الجسـيمات النانويـة بصـورة متقطعـة وغـير متواصـلة بسبب إزالة الإلكترونات من أماكنها، مـما يسـتتبعه خصـائص في نشـاط وتفاعـل المـادة الكيميائي، فضلاً عن زيادة في الخصائص الفيزيائيـة ،البصريـة والكهربيـة والمنغناطيسـية والميكانيكية. وكما يقول العلماء فإن التكنولوجيا النانوية سـوف تتـيح تحكـماً أفضـل في الوحدات التي تبني منها الجزيئات وكذلك التحكم في كيفية تحركها وإندماجها كي تكون أجساماً أكثر تعقيداً منها، هذا وسوف يعطي التصنيع الجزيئي نـواتج عبـارة عـن أشـياء بدءاً من أسفل إلي أعلي، بادئة بأصغر وحدات البناء الممكنة.

للمواد والجسيمات النانوية مصادر عديدة، منها مـا هـو طبيعـي، والتـي تنـتج مـن العمليات الفيزيائية في الطبيعة مثل التآكل أو التعرية أو الإحتراق، والتي قد يكـون لهـا تأثيرات ضارة علي الحياة، أو حتي مدمرة، هذا وقد يقـوم الإنسـان بتصـنيعها وإنتاجهـا، عن طريق العديد من الطرق والوسائل.

وإذا قمت بتجميع تلك الذرات ومـن ثـم تجميعهـا معـاً بطـرق جديـدة ومبتكـرة- التكنولوجيا النانوية-سوف ينتج عن ذلك خصـائص جديـدة لم تكـن موجـودة في المـادة وهي في حالتها العادية، فيمكن أن ينتج عنها أدوية جديدة أو رقـائق حاسـوب وغيرهـا من منتجات تلك التكنولوجيا.

علاج السرطان بالمواد النانوية:

يعتمد العلاج النمطي للسرطان بواسطة التكنولوجيا النانوية-النانوتكنولوجي- علي حقائق معروفة، وهي أن الأمراض السرطانية تختلف عن بعضها البعض، وكل نوع منها يتم تمييزه بعلاماته ومؤشراته الجزيئية الخاصة به، ومن ثم يمكن للأجهزة الجزيئية التعرف علي الدلائل أو المؤشرات الجزيئية السرطانية، من أجل ذلك يتم تجهيز تلك الاجهزة الجزيئية كي تتعرف علي أنواع معينة من الخلايا السرطانية من أجل تدميرها بمجرد تكوينها بالجسم.

تطالعنا يومياً المواقع الإلكترونية والمجلات العلمية المتخصصة في صحة الإنسان وكذلك والامراض التي تصيب الإنسان خاصة مرض السرطان بالجديد في علاج السرطان، وذلك لخطورة وإنتشار هذا المرض الخبيث، وما يلي نماذج من تلك العلاجات الحديثة والتي تستخدم فيها تكنولوجيا النانو، ومنهاإكتشاف علاجات جديدة وغير تقليدية للسرطان بدأت في تسعينيات القرن الماضي، علي سبيل المثال كانت تلك العلاجات في صورة مواد تستهدف تثبيط إنزيم «كاينازinhibitor kinase» ذلك الإنزيم الذي يقوم بدور هام في أيض الخلية، حيث ينزع مجموعة فوسفات من جزيء الطاقة ATP ويضيفها لجزيء آخر، لذا فمن خلال تثبيط ذلك الإنزيم يمكن التحكم في بروتينات الخلية وفقدها لطاقتها، ومن ثم موتها، من ضمن تلك المواد والتي أثبتت نجاحاً، هو «تيروزين كايناز tyrosine kinase، والذي ظهر في العام 1998، ولأن إنزيم كايناز يقوم بدور يمكنه من أن يحرم فيه الخلية من الطاقة، لذا فإن تثبيطه ووقف نشاطه معناه إيقاف نشاط الخلية السرطانية، وكذلك فقدان التحكم في بعض أنشطتها ثم موتها في النهاية. لذلك كان السعي الكبير من قبل العلماء في كل الجهات البحثية المتخصصة في العالم، وخاصة الدول الغربية، لإيجاد طرق جديدة للتغلب علي العقبات التي يواجهونها عند استخدام الطرق التقليدية، منها الإستراتيجيات التي تستخدم جزيئات النانو في العلاج، كما يلي:

أولاً:استخدام النانوتكنولوجي في علاج السرطان:

منذ أن إكتشفت العديد من المواد التي تقوم بمقاومة تكوين أوعية دموية جديدة في النسيج السرطاني، ومن ثم إستخدمها العلماء كيتقوم بمنع تمددها وإنتشارها، وكذلك العلاج الذي يستهدف فقط وبصورة إنتقائية الخلايا السرطانية مثل «هيرسيبتين Herceptin وهو عبارة عن أجسام مضادة تستهدف بروتينات موجودة علي سطح خلايا الثدي المصاب بالسرطان، وقد نجح ذلك العلاج بكفاءة في تحجيم الورم، وأبقي علي حياة المريض، بغض النظر عن الأعراض الجانبية الضئيلة التي تصاحب ذلك النوع من العلاج. إستخدمت تكنولوجيا النانو، والتي من خلالها يتم استخدام بعض المواد في حجم جزيئات نانو (واحد علي ألف مليون من المتر، وللتقريب فإن الورقة العادية سمكها حوالي 75 ألف نانوميتر)، والتي من خلالها يتم توصيل بعض المواد العلاجية، أو قد تحيط بالخلايا السرطانية ثم يتم استخدام بعض انواع الاشعة لحرق او تبخير الخلايا السرطانية والقضاء عليها كما يحدث عند استخدام جزيئات الذهب النانومترية في علاج السرطان، تلك الجزيئات النانومترية يمكن استخدامها في صور عديدة لعلاج السرطان حسب نوعه.

توجد العديد من الإستراتيجيات في علاج السرطان التي تستخدم جزيئات النانو، منها ما يلي:

1-العلاج بجزيئات الذهب النانومترية:

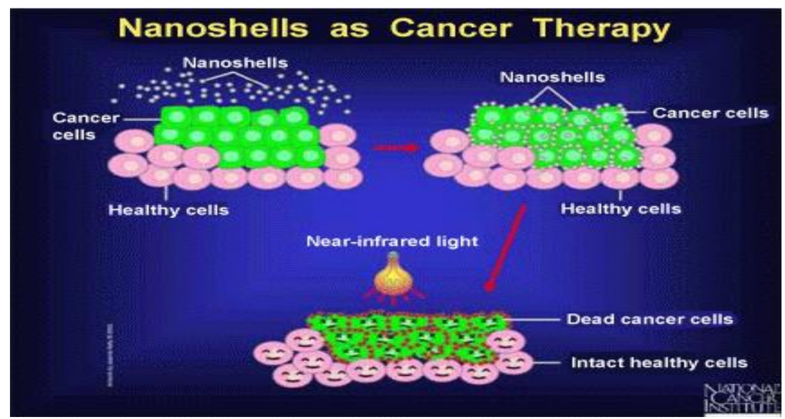
ذكرت مجلة «BJR» الخاصة بعلوم الإشعاع والسرطان في بحث نشرته خلال فبراير 2012 عدد 85 (1010) عن استخدام جزيئات نانو الذهب كمؤثر جديد novel agents وطريقة جديدة ومبتكرة لعلاج السرطان بجزيئات نانوالذهب، وتعتبر جزيئات النانو (جزء علي واحد من ألف مليون من المتر)، أي أنه بالإمكان وضع ألف جزيء منها لتساوي تقريبا سمك شعرة رأس واحدة، يتم إعدادها من معدن الذهب بطرق عديدة حسب الغرض منها، ومن ثم تكتسب صفات جديدة يستغلها العلماء في علاج السرطان.

يُذكر العلماء أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب في الفئران المصابة بالسرطان، فعند دخولها الخلايا السرطانية تعمل كحصان طروادة، حيث تتجمع بشكل إنتقائي حول الخلايا السرطانية في صورة clusters ، وبعد ذلك وحينما يقوم المعالج باستخدام أشعة الليزر تحت الحمراء infrared laser والتي لها قدرة علي إختراق الأنسجة لعدة سنتيمترات، لذا فعند وصولها لجزيئات نانو الذهب التي تتجمع حول خلايا السرطان، فتعمل علي تسخينها مما يعقبه تبخير السائل الموجود في الخلايا السرطانية ومن ثم يجعلها تتمدد في صورة فقاعات نانومترية وبمزيد من التمدد تنفجر تلك الخلايا وتتحطم collapse (شكل 58).



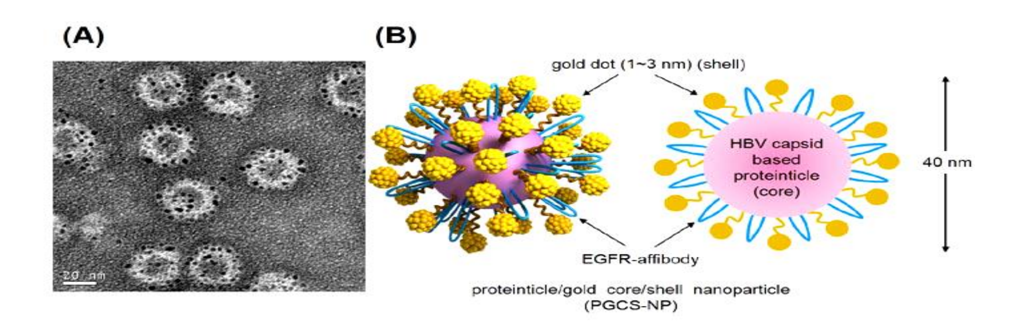
شكل (58) يبين كيفية عمل جزيئات الذهب النانومترية في قتل الخلايا السرطانية

لكن وبالرغم من الدور الهام الذي تلعبه جزيئات نانو الذهب في هذا النوع من العلاج فإن مجلة ساينس الأمريكية Science قد ذكرت في تقرير كتبه مراسلها «روبرت سيرفيس» في 15 فبراير 2016 لخص فيه مميزات وكذلك المشاكل التي سوف تواجه الذي سوف يُعالجون بتلك الطريق وذلك من خلال آراء المختصين ومنهم دكتور «ديمتري لابوتكو» المتخصص في علم الليزر والعلاج باستخدام تكنولوجيا النانو ويعمل بشركة «تكنولوجيا النانو للعلاج الطبي» ماسيمو في إيرفن بكاليفورنيا، والذي ذكر أن مشكلة العلاج بجزيئات نانو الذهب تتلخص في أن تلك الجزيئات وبعد حقنها بالجسم لا تُفرق بين الخلايا السرطانية والخلايا العادية، بعد ذلك وعند البدء باستخدام الأشعة تحت الحمراء-بطول موجي 782نانوميتر-فإنها تطال أيضاً الأنسجة السليمة القريبة من الخلايا السرطانية ومن ثم تتأثر الخلايا السليمة سلباً مع طول الفترة الزمية التي يستخدمها العلماء أثناء العلاج، خاصة الأنسجة الحيوية والحساسة مثل الأعصاب وجدر الأوعية الدموية مثل الشرايين (شكل 59).



شكل (59) يبين عمل جزيئات نانو في قتل الخلايا السرطانية

بالإضافة للمميزات العديدة لعلاج السرطان بجزيئات نانو الذهب، ذكرت موسوعة «ويكيبيديا Wikipedia» أن بعض المشاكل والأضرار قد ظهرت علي الفئران التي تم علاجها بتلك الطريقة في العلاج، منها أنه وعند حقن الحيوان في الوريد بجزيئات نانو الذهب التي حجمها 13 نانوميتر فإن تلك الجزيئات تسير مع تيار الدم ومن ثم تتجمع في بعض أعضاء الجسم الهامة مثل الطحال والكبد مسببة تسمم كبير والإضرار بها، لأنها تظل فيها مدة طويلة، ونظراً لصغرها الهائل فإنها وحسب رأي بعض العلماء أيضاً تصل لأنوية الخلايا مرتبطة بجزيئات «دي إن إيه» بها متداخلة مع وظائفه وأيضاً قد تسبب طفرات بها مما ينجم عنها طفرات وأمراض وراثية لا نعرف الي أي مدي سوف يتأثر بها الأجيال اللاحقة الجديدة، هذا بالإضافة الي أنه عند حقن جزيئات نانو الذهب ذات الحجم من 8-37 نانوميتر في الفئران فإنها سببت لها أعراض مرضية غريبة وغير مألوفة abnormal وتسببت في موتها حيث قد نتج عنها مخاطر علي الكبد والطحال والرئة (شكل 60).



شكل (60) يبين عمل تغطية جزيء فيروس الكبد بي بجزيئات نانو الذهب

2-جزيئات النانو لتوصيل العلاج الذي يحطم خلايا السرطان:

دراسات مختلفة في استخدام مواد نانو لتوصيل المواد العلاجية إلي الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات الجديدة في هذا الإتجاه ما يلي:

أ-في دراسة حديثة أجراها باحثون من مركز فريد هوتشينسون لأبحاث السرطان Fred Hutchinson Cancer Research Center، أعلن من خلالها عن طريقة جديدة لعلاج السرطان من خلال جزيئات النانو والتي تقوم بإعادة برمجة الخلايا المناعية التائية T cells لتصبح لديها القدرة علي مواجهة وقتل خلايا السرطان بصورة إنتقائية، أوضحت نتائج تلك الدراسة عن أن تلك الطريقة واعدة في علاج سرطان الدم «لوكيميا» في الفئران، حيث إضافة إلي أنها وفرت الوقت والجهد الذي كان يبذله الباحثون من قبل في الحصول علي الخلايا التائية من المرضي، ثم يقومون بتعديلها بالهندسة الوراثية ثم ينمي وتهيأ قبل حقنها في وسط غذائي مناسب لذلك ومن ثم يعيدون حقنها مرة ثانية في المريض، بينما تلك الطريقة والتي تقوم من خلالها جزيئات النانو بجعل الجسم كمعمل هندسة وراثية-أي تتم إعادة برمجة الخلايا التائية داخل الجسم. قام الفريق البحثي بتطوير جزيئات نانو بشكل يجعلها تحمل الجينات التي سوف تشفر للأنتيجينات التي سوف تستقبل والتي سميت CARs ، بحيث تبدو تتكون علي سطح الخلايا التائية كنتوءات، تلك المستقبلات لها قابلية لأن تستقبل جزيئات النانو المزودة وتلتهما ومن ثم تدفعها إلي داخلها، والتي تقوم بتوصيلها للنواة، حيث تقوم بدورها في إعادة برمجة الخلية، كي تجعلها تهاجم وتقتل بالخصوص الخلايا السرطانية، كما أضاف الباحثون أنهم قاموا بتصميم جزيئات النانو بحيث تذوب بعد قيامها بدورها ولا تبقي عائق للخلية، جاءت نتائج تلك الدراسة ونشرت في مجلة «Nature Nanotechnology» في عددها يوم 17 إبريل 2017.

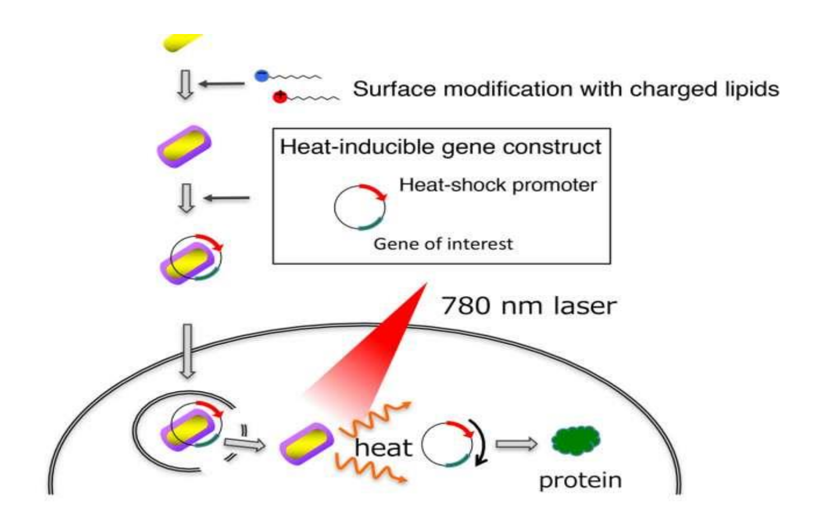
ب-في دراسة أخري تـم خلالهـا ولأول مـرة ربـط جزيئـات نـانو الـذهب بكـرات الـدم البيضاء، ومن ثم توصيل المادة العلاجية خلال الأوعية الدموية، كي تحطـم أو تمنـع تكـوين الأورام السرطانية. في تلـك الدراسـة التـي نشرت في مجلـة Advanced Materials«» في مـايو 2017، وأجراهـا بـاحثون مـن جامعـة ولايـة واشـنطن Washington State University، حيث قاموا بحقن الفئران بورم سرطاني كنموذج مشابه لما يحدث في الإنسان، بعد ذلك تم تسليط ضوء يقترب من الأشعة تحت الحمراء near-infrared light، والـذي ينجم عنه إلتهاب inflamation، فيؤدي إلي تحرر لبروتينات والتي تنجذب مباشرة وترتبط بكرات الدم البيضاء المتعادلة neutrophils الموجودة بالورم السرطاني، وعند حقن الفـئران بجزيئات نانو الـذهب gold nanoparticles قـد تـم ربطهـا بأجسـام مضـادة كوسـيط أو حلقة وصل بين جزيئات نانو الذهب وخلايا كـرات الـدم البيضـاء المتعادلـة neutrophils، وعندما يتعرض الورم السرطاني للأشعة تحت الحمراء، تكتسب جزيئات نانو الذهب حرارة

ج-دراسة جديدة أخري قام بها الـدكتور أسـير أونشـيتي بروشـيتا وعلـماء أخـرون مـن جامعـة أدنـبرة في أسـكتلندا ونشرـت في أغسـطس 2017، شـملت تلـك الدراسـة اسـتخدام جزيئات نانو الذهب لما له من خصائص فريدة لم تكن -علي حد قـول البـاحثون- معروفـة قبل ذلك، ثم تغطية جزيئات نانو الذهب بمادة كيميائية من أجل توصيل عقـاقير-أدويـة- تقتل الأورام السرطانية وذلك دون المساس بالانسجة السليمة، ومن ثم التقليـل مـن الآثـار الجانبية التي تصاحب تطبيق العلاج الكيماوي، هذا وتلك الطريقة الجديدة تستهدف فقط الخلايا السرطانية.

ثانياً: النانوتكنولوجي لتوصيل جينات قاتلة:

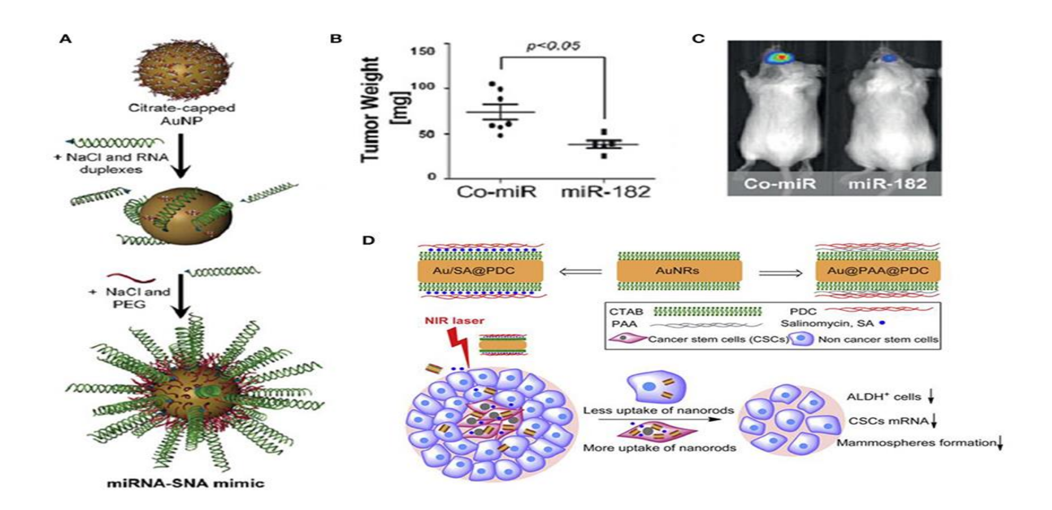
دراسـات عديـدة عـن اسـتخدام النـانوتكنولوجي في توصـيل مركبـات أو أجـزاء جينيـة تستهدف الخلايا السرطانية، من تلك الدراسات ما يلي:

1-قام باحثون يابانيون مـن جامعـة كيوتـو، معهـد Institute for integrated Cell-Material Science (iCeMS) بتعـديل سـطح عصـيات نانويـة nanorods، لتكـون أكـثر قدرة وكفـاءة في توصـيل الجينـات القاتلـة للخلايـا السرطانية، وذلـك عـن طريـق تغليـف العصيات النانوية بالذهب ودهون lipids oleate وDOTAP، تلك المكونات تحفز وتزيـد من قدرة العصيات النانويـة عـلي التفاعـل وإختراق الخلايـا. في تلـك الدراسـة، قـام فريـق البحث بتطوير الناقل الجيني vector، وهو بلازميـد، والـذي يحمـل أيضـاً بـروتين حسـاس للحـرارة فينشـط إسـتجابة عنـد التسـخين، حيـث قـام البـاحثون في البدايـة بإدخـال جـين فيالناقل-البلازميد-هذا الجين معلم labeled ببروتين فلورسنتي أخضرـ يسـمي enhanced green fluorescent protein (EGFP)، ثـم إدخـال البلازميـد في خلايـا مـأخوذة مـن الثـدييات mammalian cells، وذلـك عـن طريـق العصيـات النانويـة المغلفـة بالـذهب والدهون، وعند تعريض الخلايا إلي أشعة ليزر لمدة 10 ثوان، يتم تسـخين عصـيات الـذهب النانوية، والتي تقـوم بـدورها بتشـغيل جـينEGFP في الخلايـا الورميـة السرطانية، ويـترك الخلايا السليمة الغير مستهدفة، بعد ذلك يضاف بـروتين آخـر للبلازميـد ويسـمي TRAIL والذي يقوم بدفع الخلايا السرطانية نحـو المـوت والهـلاك (شـكل 61)، نشرـت نتـائج هـذا البحث في مجلة Scientific Reports في يوليو 2017.



شكل (61) يبين استخدام الليزر لعملية النقل الجيني في علاج السرطان

-في دراسة أخري قام بها باحثون مـن قسـم الأعصـاب في Ken and Ruth Davee، ومن كلية الطب في Northwestern University Feinberg، ونشرت نتائجها في مجلـة Genes and Development، في إبريـل 2015، في تلـك الدراسـة، إسـتخدم البـاحثون أجزاء من أحـماض نوويـة كرويـة نانويـة nanostructure spherical nucleic acids (SNAs)، وهي مكونة من خيوط DNA أو RNA، تلتف بكثافة حـول مركـز جزيئـات النانو، وذلك بغرض توصيل جزيء صغير مـن RNA يسـمي (miR-182) microRNA، هذا الجزيء أثبتت النتائج أنه يثبط الجينـات المسـببة لسرطان المـخ glioblastoma multiform (GBM)، حيث تستطيع جزيئاتSNAs توصيل miR-182 بآمـان لخلايـا الورمية بالمخ، دون أضرار بخلايا المخ الأخري الحساسة، تستهدف أيضاًmiR-182 العديد من الجينات بشكل مباشر في وقت واحد، مما يزيـد مـن فرصـة قتـل الخلايـا السرطانية بالمخ، وكذلك تقليل نموها وإنتشارها. في تلك الدراسة، إكتشف البـاحثون أن miR-182 يثبط جين يسمي BcI2L12، وهو جين سرطاني يمنح الخلايـا السرطانية مقاومـة للعـلاج الكيماوي أو الإشاعي، حيث يقوم بتعطيلmiR-182 مفعول هذا الجين، إضـافة إلي أن miR-182 يـؤثر عـلي جينـات سرطانيـة oncogenes اخـري تسـمي HIF2A وc-Met، شكل (62).

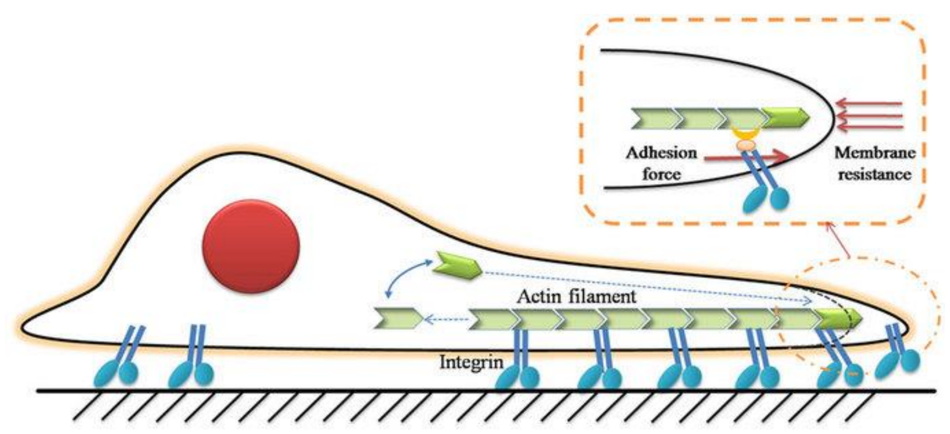


شكل (62) علاج سرطان المخ عن طريق الجينات

ثالثاً: استخدام جزيئات نانو الذهب لمنع إنتشار السرطان:

في بحث جديد رأس فريقه العالم المصري البروفيسور مصطفي السيد، أستاذ الكيمياء والكيمياء الحيوية في Georgia Tech.s School in Atlanta. GA بالولايات المتحدة الأمريكية، وذلك من أجل إيجاد طريقة للتحكم من خلالها ومنع إنتشار وهجرة خلايا السرطان لأماكن أخري بالجسم، وذلك عن طريق-علي حد وصف الباحثون-قطع أرجل خلايا السرطان، حيث أنه من المعروف أن خلايا السرطان مزودة بكمية كثيفة من بروزات رفيعة thin protrusions تسمي «فيلوبوديا filopodia » تلك الزوائد تساعد خلايا السرطان علي الحركة، وهي إمتداد لمجموعة من البروزات التي تشبه الألياف تسمي «لاميلليبوديا lamellipodia » الموجودة حول حواف الخلايا وتمثل أرجل صغيرة جدا تساعد الخلايا السليمة علي الحركة داخل النسيج، لكنها تكثر بغزارة في خلايا السرطان. في تلك الدراسة إستخدم الباحثون عصيات نانوية nanorods ، مصنوعة من جزيئات نانو لكي تقوم بإعاقة وإيقاف عمل تلك الأرجل الدقيقة في خلايا السرطان &filopodialamellipodia (شكل 63).

وباســتخدام تكنولوجيــا النــانو، إســتطاع البــاحثون مــن تحضــير عصــيات نانويــة nanorods، من الذهب ثم تغطيتها بجزيئات عبارة عن ببتيدات تسـمي RGD ، تلـك الببتيدات تساعد وتجعل العصـيات النانويـة تمسـك ببروتـين خـاص يسـمي «إنتيجـرين integrin» موجود بخلايا السرطان، لذا ساعدت في إيقاف خلايـا السرطان ومنعهـا مـن الإنتشار، بينما لا تؤثر تلك العصيات النانوية علي حركة الخلايا السليمة، مما يجعل هذه الطريقة في الوقاية من إنتشار السرطان تتميز بدرجة امـان كبـيرة، كـما أنهـا ينـتج عنهـا تسمم خلوي أو تحطيم للخلايا السليمة، كما هو الحال عند استخدام العـلاج الكيميـائي. المرحلة الثانية من التجربـة، تمـت باسـتخدام أشـعة الليـزر مـن اجـل تسـخين جزيئـات جزيئات نانو الذهب، والتـي تزيـدها كفـاءة في عملهـا لمنـع إنتشـار خلايـا السرطان في الفئران. ويأمل فريق البحث بتطبيق هذه الطريقة لعلاج السرطان ومنع إنتشاره، خاصة سرطان الرقبة والرأس، وسرطان الجلد، عن طريق حقـن العصـيات النانويـة nanorods مباشرة في النسيج، وبعد ذلـك تزويـدها بطاقـة low power تقـترب مـن أشـعة الليـزر infrared laser، حيث تستطيع أشعة الليـزر تحريـك العصـيات النانويـة مـن الـذهب مسافة 4-5 سم، في عمـق النسـيج السرطـاني، ومـن ثـم يمكنهـا عـلاج الأورام السرطـانية الداخلية لأعماق كبـيرة deeper، تصـلها عصـيات الـذهب النانويـة. نشرـت نتـائج هـذا البحث في مجلة PNAS في يونيو 2017.



شكل (63) إستهداف أرجل خلايا السرطان

رابعاً: علاج السرطان عن طريق تقنيات نانو متنوعة:

1-علاج السرطان باستخدام النانوبارسل Nanoparcel:

لما كان لكل نوع من الورم السرطاني به مناطق فقيرة في محتواها من الأكسجين، ومن ثم لا يجدي معها علاجات خاصة تلك تعتمد علي الأكسجين النشط reactive oxygen، لذا حاول العلماء في دراسة حديثة تركزت علي إكتشاف هجين hybrid من مواد نانو يتحرر منها شقائق حرة free-radicals، وذلك عند تعرضها للتنشيط الحراري، حيث تستخدم تلك الشقائق الحرة في علاج السرطان، لأنها تسطيع إختراق -بدقة محكمة-للورم السرطاني، وعند وصولها للورم السرطاني تقوم تلك الشقائق الحرة بتحطيم مكونات الخلية السرطانية، حتي لو كانت فقيرة في الأكسجين، أو تجعلها مضطرة للموت المبرمج apoptosis ، وكانت النتائج الهامة التي حصل عليها «يونان زيا Younan Xia» وفريق عمله بمعهد جورجيا للتكنولوجيا Georgia Institute of Technology and Emory University. Atlanta USA، تتلخص في أن خلايا سرطان الرئة التي كانت تحت الإختبار قد حدث لها تحطم عندما إستخدمت جزيئات النانو في العلاج عن طريق تكوين شقائق حرة أولية بدأت من خلالها الفعل القاتل لخلايا السرطان، الأمر الذي أدي إلي إنحسار وتقلص الورم السرطاني في الرئة المصابة بصورة ملحوظة، دون الإعتماد علي تركيز الأكسجين بها. نشرت نتائج تلك الدراسة بمجلة Angewandte Chemie International .2017

2-قتل خلايا السرطان باستخدام جزيئات النانو المحملة بالكركم:

باحثون من مستشفي نيمورس للأطفال بالإشتراك مع باحثون من جامعة وسط فلوريدا، إكتشفوا طريقة جديدة قاموا خلاله بتحميل مركب الكركم curcumin -هو أحد التوابل الشائعة الاستخدام-علي جزيئات نانو في علاج سرطان الخلايا العصبية neuroblastoma، ذلك السرطان الذي يبدا بخلايا بلمخ العصبية ويمتد للخلايا المكونة للغدة الكظرية بالقرب من الكلي، هذا المرض يتم تشخيص حوالي 700 مريض في أمريكا سنوياً، غالبيتهم من الأطفال أقل من خمس سنوات.

في تلك الدراسة، ونظراً لما للكركم من تطبيقات عديدة كمضاد للسرطان من خلال الدراسات العديدة السابقة، لذلك قام الباحثون بإستغلال تكنولوجيا النانو لتوصيل الكركم إلي مكان الورم السرطاني، حيث تم تحميل جزيئات نانو أكسيد السيريم cerium oxide بالكركم وتغليفها بمادة الدكستران، والتي أثبتت نجاح نجاح في قتل خلايا الورم السرطاني العصبية «نيروبلاستوما neuroblastoma » بأقل سمية علي الخلايا السليمة، هذا ويعد النجاح الكبير لتلك الطريقة في دورها الكبير في قتل الخلايا السرطانية خاصة التي تقاوم العلاجات الكيماوية وتسمي MYCN-amplified cells، نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nanoscale، في عددها الصادر في يوليو 2017.

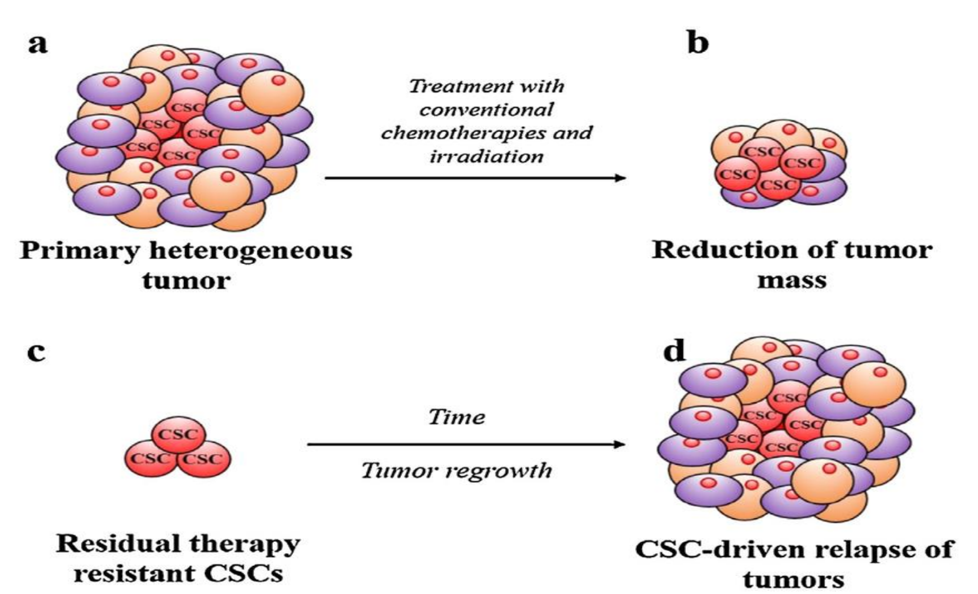
3-علاج سرطان البنكرياس بالكركم المحمل علي جزيئات نانو :

العقبة الكبيرة في علاج سرطان البنكرياس، هي مقاومة العلاج الكيماوي، وإعتماداً علي أبحاث سابقة تؤكد علي أن الكركمين curcumin المركب الموجود بالكركم turmeric يساعد في علاج السرطان، وكذلك في أغراض علاجية اخري كمضاد للأكسدة ولحماية الأعصاب، ومضاد للإلتهاب. لذلك قام باحثون من بايلور سكوت ومعهد الأبيض في دالاس، TX، علي رأسهم Ajay، باستخدام الكركم مع العلاج الكيماوي في علاج سرطان البنكرياس، وذلك بغرض زيادة تأثير العلاج الكيماوي والتغلب علي مقاومة سرطان البنكرياس، تلك المقاومة للعلاج الكيماوي شائعة خاصة في نوع سرطان البنكرياس ويسمي pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)، وتلك المقاومة هي السبب في إنتشار السرطان. أوضح الباحثون في تلك الدراسة، أن الكركم يعمل علي تعطيل block لمقاومة خلايا سرطانPDAC وذلك إعتقاداً من ان ذلك يتم عن طريق بروتين يسمي CXCR2، وهو بروتين يوقف الأورام السرطانية من الإنتشار، وأحدث دليل يوضح ذلك هو ما يقوم به بروتين يسمي «بولي كومب polycomb » كعنصر محوري في حفظ الخلايا الجذعية، كما يعتبر بروتين بولي كومب هو المفتاح الذي يعمل علي تمايز الخلايا الجذعية، حيث تقع وحدات subunits في هذا البروتين، وهي التي تقوم بتنظيم مقاومة الخلايا السرطانية للعلاج الكيماوي، تلك الوحدات البروتينية تسمي محفز زيست هومولوج2 «Enhancer Zest Homolog2 (EZH2) » وهي تعتبر كابح-تعطل عمل-للسرطان، كما تبين للباحثين أن الكركم يثبط عملEZH2 مما يجعل الخلايا أكثر خضوعاً للعلاج الكيماوي، ليس هذا فحسب، وإنما يعمل الكركم أيضاً علي تعطيل تكوين كريات صغيرة spheroids وهي سبب مقاومة الخلايا، هذا وإضافة لأن الكركم مركب طبيعي، أي أنه غير سام علي الخلايا كما هو الحال عند استخدام ادوية أخري، فهو أيضاً يمنع إعادة-إنتكاس-نمو خلايا السرطان recurrence. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Carcinogenesis، في عددها أول أغسطس 2017.

4-جزيئات نانو لقتل الخلايا الجذعية للسرطان:

العديد من مرضي السرطان، من الذين خضعوا للعلاج، يعود السرطان إليهم recurrence في غضون سنوات قليلة من العلاج وبعد إعتقاد أؤلئك المرضي في الشفاء التام، يرجع ظهور وعودة السرطان وإنتشاره في جسم المريض ثانية، لوجود الخلايا الجذعية للسرطان cancer stem cells (CSCs) ، تلك الخلايا من الصعب قتلها بالعلاجات العادية أو التقليدية للسرطان، لذا فكر الباحثون في تصميم جزيئات نانو nanoparticles، تستهدف بصورة متخصصة خلايا السرطان الجذعية CSCs، وعند وصول جزيئات النانو لتلك الخلايا، تترك المادة العلاجية القاتلة لهذه الخلايا، تلك الطريقة في العلاج نشرت في مجلة ASC Nano، في يونيو 2015.

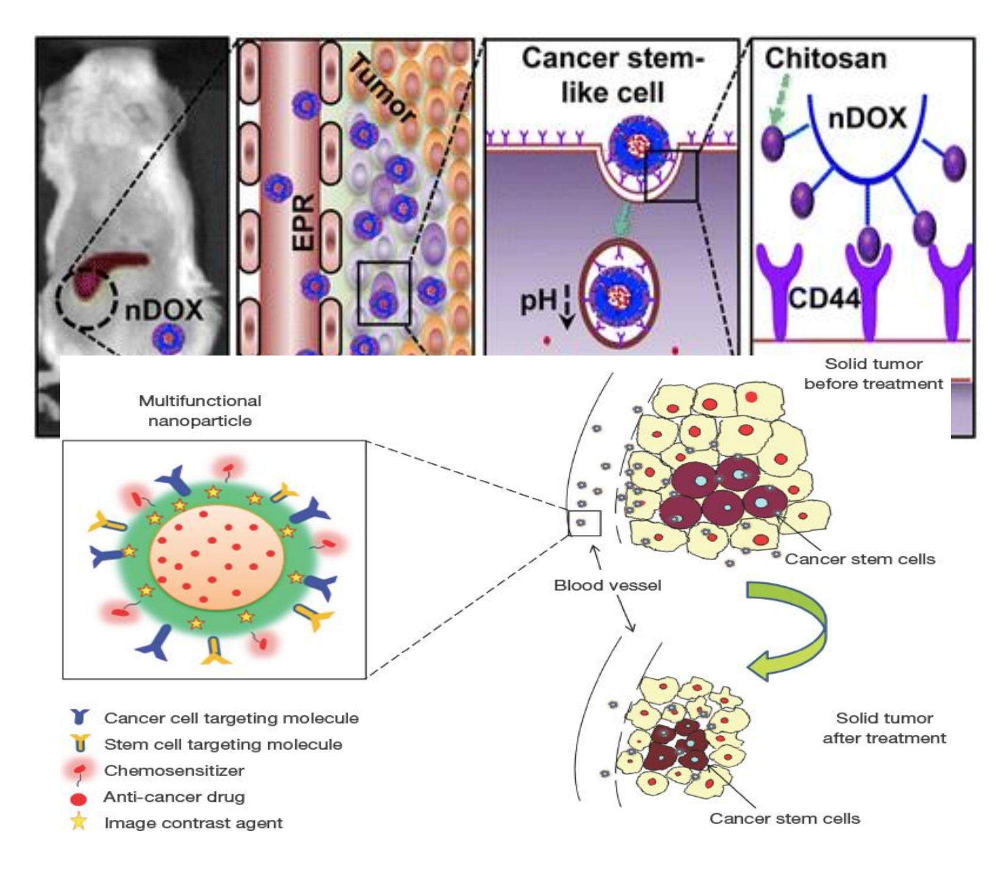
يذكر أن العقاقير المضادة للسرطان، تسبب غالباً إنكماش للأورام السرطانية، لكنها لا تقتل الخلايا الجذعية السرطانية CSCs، برغم أن تلك الخلايا قليلة العدد في الورم السرطاني، لكن مقاومتها للعلاجات العادية تسمح لها بالبقاء حية بعيداً عن الإستهداف، وعندما تتحسن الظروف لنموها، تبدأ في الإنقسام المستمر ومن ثم يعود السرطان للظهور والإنتشار مرة أخري في جسم المريض، مكوناً الورم السرطاني، شكل (64).



شكل (64) استخدام جزيئات النانو في إستهداف الخلايا الجذعية السرطانية

في تلك الدراسة، أراد Xiaoming وزملاءه، تطوير مواد نانوية كي تتغلب علي، وأيضاً كسر مقاومة خلايا CSCs للعلاج، حيث إستطاعوا تحميل عقار قاتل للخلايا

السرطانية وهو doxorubicin في جزيئات نانو مغلفة بمادة عديدة التسكر وهي chitosan، تلك المادة مبرمجة لإستهداف-بشكل متخصص-خلايا CSCs (شكل 65)، حيث أنه وفي ظل الوسط الحامضي للأورام السرطانية، تتجمع جزيئات النانو المحملة بالعقار، حول خلايا CSCs، محررة العقار والذي يحطمم تلك الخلايا الجذعية للسرطان، وهذا ما حدث في الفئران المصابة بالورم السرطاني والمحقونة بجزيئات النانو، حيث تقتل خلايا CSCs وذلك خلال يوم واحد، دون آثار جانبية.

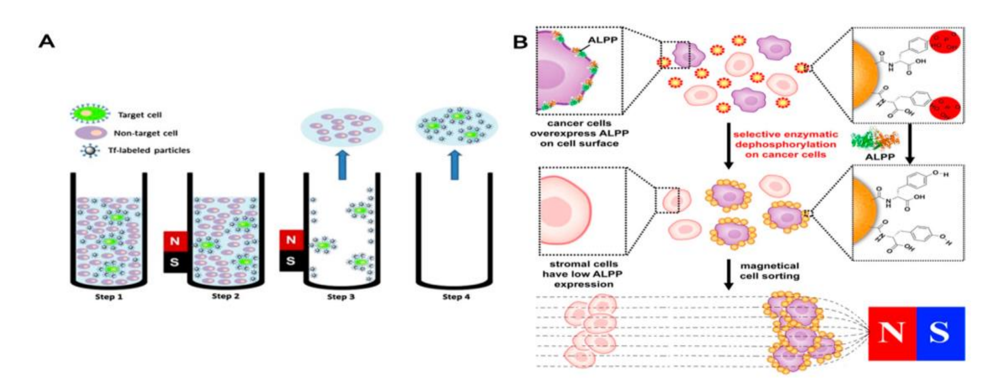


شكل (65) أستهداف خلايا السرطان الجذعية بشكل متخصص

خامساً: جزيئات نانو تتحكم ذاتياً في تسخين نفسها لقتل السرطان:

إكتشف باحثون من جامعة Surrey في المملكة المتحدة وجامعة داليان Dalian للتكنولوجيا في الصين طريقة جديدة تسخدم فيها جزيئات نانو تتحكم في تسخين نفسها ذاتياً إلي درجة حرارة كافية لقتل السرطان (علاج حراري hyperthermia)، وفي نفس الوقت لا تؤذي الأنسجة السليمة. نشرت نتائج تلك الدراسة في مجلة Nanoscale، في 25 أكتوبر 2017. إستطاع الباحثون خلال هذا البحث استخدام المواد علي مستوي الذرات والجزيئات والتي تقاس علي مدرج النانوميتر أو البليونوميتر billionths of meters، هذا المدرج يعمل خلال مقاييسه أغلب الوحدات البيولوجية

علي سبيل المثال يساوي خيط «دي إن إيه DNA» 2 نانوميتر في السُمك. يعتبر العلاج الحراري أحد انواع العلاجات التي تستخدم في علاج السرطان، وهو ليس شائعاً في الاستخدام، ولكنه قد يستعان به مع علاجات اخري، مثل العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيماوي، وتعمل الحرارة المستخدمة في العلاج علي تحجيم أو تحطيم الأورام السرطانية، بشرط ألا تؤذي الأنسجة السليمة. منذ ثلاثون عاماً، بدا العلاج الحراري في الاستخدام، وقد تفاءل وتحمس الكثير بالتوسع في استخدامه ونتائجه، لكن واجهته العديد من المشاكل، منها صعوبة التحكم في الحرارة المستخدمة، والتي قد تؤي لأنسجة السليمة، هذا إضافة إلي صعوبة الوصول للخلايا المستهدفة للعلاج الحراري بدقة دونما أضرار علي الخلايا السليمة. الطريقة الجديدة التي إستخدمها الباحثون، تراوحت درجة الحرارة المستخدمة ما بين 42-45 درجة مئوية، تلك الحرارة كافية لقتل خلايا السرطان، ولا تضر الخلايا السليمة، ومن اجل أن يتم ذلك، إستخدم الباحثون الخواص المغناطيسية لجزيئات النانو المستخدمة، ولكي يتم ذلك قاموا بإضافة عنصر الكروميوم **chromium** **(Cr)** إلي جزيئات نانو الكوبالت الأكثر ثباتاً **cobalt-zinc (Co-Zn) ferrite**، وأصبحت كما يلي **Zn-Co-Cr ferrite nanoparticles**، والتي تحتوي الخصائص الصحيحة والمطلوبة لإنجاز العلاج الحراي بها، فعندما تصل درجة الحرارة لجزيئات النانو إلي درجة 45 درجة مئوية، تفقد جزيئات النانو الجديدة مغناطيسيتها، حتي لو ظل المجال المغناطيسي موجوداً، تلك الخاصية تسمي «درجة حرارة كوري **Curie temperature**» للمادة، تلك الحرارة تسقط من الحسبان أثناء عند الوصول للحرارة في العلاج الحراري، ومن ثم يعمل التنظيم الذاتي للمواد المستخدمة-جزيئات النانو-في العلاج علي التحكم وقيادة الامور وتنظيمها أثناء العلاج، هذا والتأثير السام لتلك الجزيئات ضئيل جداً علي الخلايا السليمة، بما يشير إلي ان تلك الطريقة في علاج السرطان تعتبر فتح وتقدم في علاج السرطان (شكل 66).



شكل (66) يبين التأثير المغناطيس والحراري لجزيئات النانو في علاج السرطان

سادساً: جراحة نانوية للخلايا للقضاء علي الفيروسات:

لما كانت بعض الفيروسات عندما تصيب الخلايا تقوم بدمج جينومها بجينوم الخلية التي أصابتها، ومن ثم تظل كامنة وتتخفي بعيداً دون ان تكشفها الخلايا المناعية، وتظل في تلك الحالة سنوات عديدة، بعدها قد يتمكن هذا الجينوم الفيروسي من النشاط ويبدأ في إحداث العدوي من جديد، والمثال علي ذلك فيروسات الهربس-القوباء-أو فيروس نقص المناعة المكتسب –الإيدز- وتلك الإصابات عندما تنشط تكون في الغالب مميتة وتؤدي للوفاة. فكر العلماء في استخدام النانوتكنولوجي في القضاء علي تلك الفيروسات، وذلك من خلال جراحات خلوية علي مستوي الجزيء، والتي سوف يتم خلالها استخدام أدوات صغيرة للغاية أو أجهزة كالحاسبات النانوية، بحيث يمكن إدخالها في خلية واحدة، وبشرط أن تكون تلك الأدوات أو الأجهزة النانوية قوية بصورة تمكنها من إصلاح العيوب الجزيئية بالخلية، أو في حالة علاج فيروس مثل فيروس الإيدز مثلاً، يمكن لتلك الأدوات أن تقوم بحذف جينوم الفيروس من جينوم الخلية دونما أدني ضرر أو إتلاف لجينوم الخلية، ثم تقوم بإعادة إلتحام طرفي جينوم الخلية، تتم تلك الطريقة في العلاج الفيروسي بعد التعرف علي التتابع الجيني لجينوم الفيروس، وما يعبر عنه من رسائل بالخلية، ومن ثم يقوم الباحثون ببرمجة جهاز جراحة جزيئي يتوجه مباشرة وبصورة متخصصة لتدمير جينوم الفيروس، وعودة الخلية-بعد إلتحام جينومها- لحالتها الطبيعية والسليمة.

فهرس الموضوعات